

## Intracutaneous microneedle array apparatus

Patent number: JP2003501163T

Publication date: 2003-01-14

Inventor:

Applicant:

Classification:

- International: **A61B5/15; A61M37/00; A61B5/15; A61M37/00; (IPC1-7): A61M35/00; A61N1/30**

- european: A61B5/14B2; A61M37/00

Application number: JP20010501297T 20000607

Priority number(s): US19990328947 19990609; WO2000US15614 20000607

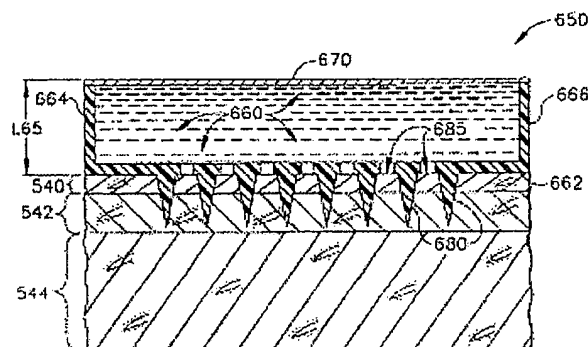
Also published as:

WO0074766 (A1)  
EP1183066 (A1)  
US6379324 (B1)  
CA2376286 (A1)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP2003501163T  
Abstract of corresponding document: **US6379324**

A first embodiment microneedle array is constructed of silicon and silicon dioxide compounds using MEMS technology and standard microfabrication techniques to create hollow cylindrical individual microneedles. The resulting array of microneedles can penetrate with a small pressure through the stratum corneum of skin to either deliver drugs or to facilitate interstitial fluid sampling through the hollow microneedles into the epidermis. The delivery of drugs and sampling of fluids can be performed by way of passive diffusion (time release), instantaneous injection, or iontophoresis. In a second embodiment, an array of hollow (or solid) microneedles is constructed of plastic or some other type of molded or cast material. An electric field may be used to increase transdermal flow rate, and the microneedles can be effectively combined with the application of an electric field between an anode and cathode attached to the skin which causes a low-level electric current. As a drug delivery system, the microneedle array includes electrodes that apply an electric potential to the skin between the electrode locations. One of the electrode assemblies is filled with an ionized drug, and the charged drug molecules move into the body due to the applied electric potential. As a body-fluid sampling system, the microneedle array also includes electrodes to assist in moving fluid from the body into a receiving chamber, and which further includes a bioelectrochemical sensor to measure the concentration of a particular substance.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2003-501163  
(P2003-501163A)

(43) 公表日 平成15年1月14日 (2003.1.14)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード* (参考)
A 6 1 M 35/00		A 6 1 N 1/30	4 C 0 5 3
A 6 1 N 1/30		A 6 1 M 35/00	4 C 1 6 7

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 143 頁)

(21) 出願番号 特願2001-501297(P2001-501297)  
(86) (22) 出願日 平成12年6月7日 (2000.6.7)  
(85) 翻訳文提出日 平成13年12月10日 (2001.12.10)  
(86) 国際出願番号 P C T / U S 0 0 / 1 5 6 1 4  
(87) 国際公開番号 W O 0 0 / 0 7 4 7 6 6  
(87) 国際公開日 平成12年12月14日 (2000.12.14)  
(31) 優先権主張番号 0 9 / 3 2 8 , 9 4 7  
(32) 優先日 平成11年6月9日 (1999.6.9)  
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

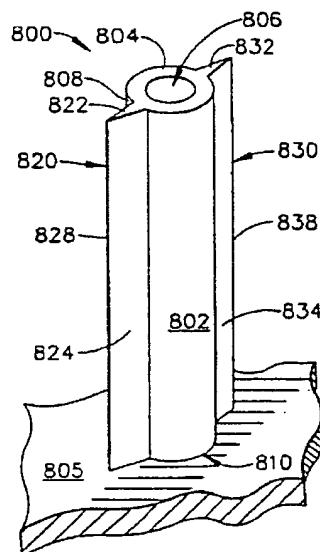
(71) 出願人 ザ プロクター アンド ギャンブル カ  
ンパニー  
アメリカ合衆国オハイオ州, シンシナティ  
ー, ワン プロクター アンド ギャンブ  
ル プラザ (番地なし)  
(72) 発明者 ウラジーミル ガルスタイン  
アメリカ合衆国 45241 オハイオ州 シ  
ンシナティ ハントウィック プレイス  
11187  
(74) 代理人 弁理士 谷 義一 (外 2 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮内用刃状マイクロ針構造体

(57) 【要約】

皮膚の角質層への貫通を助けるためにマイクロ針の上面または先端に少なくとも1つの長手方向のブレードを含む、十分に鋭いエッジを備えた中空マイクロ針を提供する。ブレードのエッジは、マイクロ針のちょうど最上面から、マイクロ針が基板上に取り付けられるその底面に至るまで、全長にわたって伸びることができるか、または、このエッジは、マイクロ針の長さに沿って途中までで中断することができる。好ましい実施形態では、3点星形を使用する。この場合、各ブレードは、マイクロ針の最上部からみたときに二等辺三角形の断面を有する。基板を通る少なくとも1つのホールが、中実マイクロ針の対になったブレードの側面付近に位置付けられる。



**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 第1の端部および第2の端部を有する長手方向の要素であって、前記長手方向の要素が、前記第1の端部と前記第2の端部の間に伸び、それらの間の長さの側壁を有するものであり、前記側壁が、前記第1の端部から前記第2の端部に向かって伸びる少なくとも1つの十分に鋭いエッジを有し、それによって刃状マイクロ針を形成するか、

または好ましくは、

前記長手方向の要素が第1の端部および第2の端部を有し、前記長手方向の要素が、前記第1の端部から前記第2の端部に向かって伸びる複数のブレード部材を有し、前記長手方向の要素が、前記第1の端部と前記第2の端部の間の長さを有し、前記ブレード部材のそれぞれが、前記第1の端部から前記第2の端部に向かって伸びる少なくとも1つの十分に鋭いエッジを有し、それによって刃状マイクロ針を形成する

ことを特徴とするマイクロ針構造体。

【請求項2】 請求項1に記載のマイクロ針構造体において、前記第1の端部が、前記第1の端部から前記長手方向の要素の長さ全体にわたって前記第2の端部まで伸びる開口を含み、それによって中空マイクロ針を形成するか、または、

好ましくは、前記側壁が中空管状構造を含み、前記少なくとも1つの十分に鋭いエッジが、前記管状側壁の反対側の領域から突出する1対のブレード部材を含み、前記対のブレード部材のそれぞれが、前記長手方向の要素の縦軸に実質上平行に伸びる十分に鋭いエッジを示すか、または、

より好ましくは、前記ブレード部材のそれぞれが、長手方向の要素の前記第1の端部から見たときに、実質上二等辺三角形の断面輪郭を含み、この場合において、前記三角形の輪郭の近位先端が前記少なくとも1つの十分に鋭いエッジを形成するか、または、

さらに好ましくは、前記少なくとも1つの十分に鋭いエッジが、前記第1の端部から実質上前記第2の端部まで伸びることを特徴とするマイクロ針構造体。

【請求項3】 請求項1または2のいずれかに記載のマイクロ針構造体において、前記第2の端部がベース要素に接触するか、または

前記第2の端部がベース要素に接触し、前記第1の端部が前記ベース要素を通して伸びない開口を含むか、

または好ましくは、前記第2の端部がベース要素に接触し、前記第1の端部が前記ベース要素を通して伸びない開口を含み、前記開口が浸出可能な物質で十分に充填されるか、または、

ブレード部材の前記の十分に鋭いエッジが、前記長手方向の要素の縦軸に実質上平行に伸びるか、または、

前記ブレード部材のそれぞれが、長手方向の要素の前記第1の端部から見たときに、実質上二等辺三角形の断面輪郭を含み、この場合において、前記三角形輪郭の近位先端が前記少なくとも1つの十分に鋭いエッジを形成し、または

前記ベース要素の第1の面と第2の面の間に少なくとも1つのスルーホールを含み、前記少なくとも1つのスルーホールが前記長手方向の要素の第2の端部の近位に位置付けられ、好ましくは前記少なくとも1つのスルーホールが前記複数のブレード部材の2つの近位に位置付けられるか、または、

好ましくは前記少なくとも1つの十分に鋭いエッジが前記第1の端部から実質上前記第2の端部まで伸びるか、または前記少なくとも1つの十分に鋭いエッジが前記第1の端部から前記第2の端部の途中までしか伸びていないか、または、

好ましくは、前記ブレード部材のそれぞれが、長手方向の要素の前記第1の端部から見たときに、前記ブレード部材の近位にある位置で十分に鋭い先端になるまで実質上滑らかに輪郭付けられた面を含み、この場合において、前記十分に鋭い先端が前記少なくとも1つの十分に鋭いエッジを形成するか、または、

好ましくは前記第1の端部が、前記長手方向の要素に垂直な横方向に、実質上平らな面を含むことを特徴とするマイクロ針構造体。

【請求項4】 ベース要素およびその上に形成された複数のマイクロ針であって、前記ベース要素が第1の面および第2の面を有し、前記複数のマイクロ針が、前記ベース要素に対してある角度をなす縦軸に沿って前記ベース要素の第2の面から突出する複数の中空要素を含み、前記マイクロ針の前記縦軸の少なくとも1つ

が、前記ベース要素の第2の面の複数の第1の開口の1つと一直線上に並び、前記複数のマイクロ針の前記中空要素が、それらを通して、前記中空要素の遠位端の複数の第2の開口と前記ベース要素の第2の面の前記第1の開口との間に液体を流すことが可能であり、コンテナ構造が、(a)液体を保持することができる貯蔵器と、(b)前記貯蔵器の近位にある電極と、(c)前記電極に連絡する電力源とを含む、ベース要素およびその上に形成された複数のマイクロ針、または

ベース要素およびその上に形成された複数のマイクロ針であって、前記ベース要素が第1の面および第2の面を有し、前記複数のマイクロ針が、前記ベース要素に対してある角度をなす縦軸に沿って前記ベース要素の第2の面から伸びる複数の突出部により特徴づけられ、前記マイクロ針の前記縦軸の少なくとも1つが、前記ベース要素の第2の面の複数の開口の近位に位置付けられ、前記複数のマイクロ針が、その外面に沿って、前記ベース要素の第2の面の前記開口を通して、液体を流すことが可能であり、コンテナ構造が、(a)液体を保持することができる貯蔵器と、(b)前記貯蔵器の近位にある電極と、(c)前記電極に連絡する電力源とを含む、ベース要素およびその上に形成された複数のマイクロ針によって特徴づけられる構造体。

【請求項5】 請求項4に記載の構造体において、前記中空要素の形状が管状であるか、または

前記中空要素の形状が円錐形であるか、または

前記コンテナ構造の電極が、イオン化された液体を、イオン導入法によって、前記貯蔵器から前記複数のマイクロ針を通して皮膚内に分与するのを容易にし、または

電子制御器を含み、前記電極が、逆イオン導入法によって、体液を皮膚から前記複数のマイクロ針を通して体液サンプリングするのを容易にし、または

前記貯蔵器と流体連絡する外部液体貯蔵タンクと、液体を前記外部液体貯蔵タンクから前記貯蔵器に輸送する流体チャネル構造を含むか、または

前記電力源がバッテリーを含み、前記電子制御器が中央処理回路を含み、ビジュアルインジケータを含み、または

前記第1の電極とは異なる位置で、前記貯蔵器の近位に第2の電極を含み、前

記第2の電極が、生物電気化学的センサの方法で電気信号を検出するか、または好ましくは前記第2の電極によって検出された前記信号が、サンプリングされた体液の濃度の指標を提供することを特徴とする構造体。

【請求項6】 ベース要素およびその上に形成された複数のマイクロ針を含む一体型構造体であって、前記ベース要素が第1の面および第2の面を有し、前記複数のマイクロ針が、

前記ベース要素に対してある角度をなす縦軸に沿って前記ベース要素の第2の面から伸びる複数の突出部と、前記ベース要素の第2の面内の第1の複数の開口であって、そこを流すことが可能な用に十分なサイズであるものによって特徴づけられる一体型構造体。

【請求項7】 請求項6に記載の構造体であって、前記液体が、拡散によって、前記ベース要素の第2の面の前記第1の複数の開口から皮膚内へ通り、または

(a) 分与されるべき液体を保持するための貯蔵器と、(b) 第1の位置での前記貯蔵器の近位の電極と、(c) 前記電極に連絡する電力源とを含み、この場合において、前記電極が、イオン導入法によって、前記液体を皮膚内に分与するのを容易にし、または

(a) サンプリングされるべき液体を保持するための貯蔵器と、(b) 第1の位置での前記貯蔵器の近位の第1の電極と、(c) 生物電気化学的センサの方法で電気信号を検出する、第2の位置での前記貯蔵器の近位の第2の電極と、(d) 前記第1の電極に連絡する電力源と、(e) 電子制御器とを含み、この場合において、前記第1の電極が、逆イオン導入法によって、皮膚から体液を体液サンプリングするのを容易にするか、または

前記マイクロ針が、100ミクロンから200ミクロンまでの範囲の前記縦軸に沿った長さを示すか、または、

前記マイクロ針が、1ミクロンから5ミクロンまでの範囲の前記縦軸に沿った長さを示すか、または

前記マイクロ針が1～49ミクロンの範囲の内径を示すか、または

前記マイクロ針が1～50ミクロンの範囲の外径を示し、または

(a) 分与されるべき液体を保持するための貯蔵器と、(b) 前記貯蔵器に連絡する圧力源とを含み、前記圧力源が、そこに流体の圧力を加えることによって、前記複数のマイクロ針の表面に沿って皮膚内に前記液体を分与するのを容易にし、または

前記複数の突出部が、前記縦軸に沿って前記ベース要素の第2の面から伸びる中空要素を含み、前記縦軸の少なくとも1つが、前記ベース要素の第2の面の前記第1の複数の開口の1つと一直線上に並び、前記複数のマイクロ針の前記中空要素が、これらを通して、前記中空要素の遠位端の第2の複数の開口と前記ベース要素の第2の面の前記第1の複数の開口との間で液体を流すことを可能になり、または

好ましくは、前記複数のマイクロ針の中空要素が、前記縦軸に沿った前記第1の複数の開口の近位の点に向かってテーパ状になっている外部円錐形状を示し、かつ前記縦軸に沿って実質上テーパ状になっていない内部円筒形状を示し、その結果、前記第1の複数の開口のそれぞれが、前記内部円筒形状と前記外部円錐形状とが交わる位置で十分に鋭い円形エッジを含み、または

好ましくは、前記複数のマイクロ針の中空要素が、前記縦軸に沿って実質上テーパ状になっていない外部円錐形状を示し、かつ前記縦軸に沿って実質上テーパ状になっていない内部円筒形状を示し、その結果、前記第1の複数の開口のそれぞれが、実質上環状の面を含むみ、または

好ましくは、前記複数の突出部が、前記ベース要素の第2の面から前記縦軸に沿って伸びる中空要素を含み、前記マイクロ針の前記縦軸の少なくとも1つが、前記ベース要素の第2の面の前記第1の複数の開口の近位に位置付けられ、前記複数のマイクロ針が、これらの外面に沿って、前記ベース要素の第2の面の前記第1の複数の開口を通して液体を流すことが可能であることを特徴とする構造体。

【請求項8】 ベース要素およびその上に形成された複数のマイクロ針であって、前記ベース要素が第1の面および第2の面を有し、

前記複数のマイクロ針が、前記ベース要素に対して少なくとも1つの角を示す縦軸に沿って、前記ベース要素の第2の面から伸びる複数の突出部を含み、そして

前記複数の突出部が、平均離隔距離で互いに間隔を空けられており、前記複数の突出部が平均の長さを有することにより特徴づけられる一体型構造体において

、  
前記平均離隔距離が50～1000ミクロンの範囲内であり、前記平均の長さが50～3000ミクロンの範囲内である一体型構造体。

【請求項9】 請求項8に記載の一体型構造体であって、前記複数の突出部が複数の中空要素を含み、前記平均離隔距離が50～300ミクロンの範囲内であり、前記平均の長さが50～200ミクロンの範囲内であるか、または

前記複数の中空要素のそれぞれが、前記中空要素の縦軸に実質上垂直な横方向の面に実質上円形の外部輪郭を示し、そして、前記平均離隔距離が100～200ミクロンの範囲内であり、前記平均の長さが100～150ミクロンの範囲内であり、前記複数の中空要素のそれぞれが20～50ミクロンの範囲の外径を含むか、または

前記複数の中空要素のそれぞれが、前記中空要素の縦軸に実質上垂直な横方向の面において、刃状の外部輪郭を示し、前記外部輪郭が、前記ベース要素から遠位にある中空要素の端部の近位に少なくとも2つの鋭い突出部を有し、そして、前記平均離隔距離が100～200ミクロンの範囲内であり、前記平均の長さが80～150ミクロンの範囲内であり、前記複数の中空要素のそれぞれが20～50ミクロンの範囲の外径を含むか、または

好ましくは、前記マイクロ針の前記縦軸の少なくとも1つが前記ベース要素の第2の面の複数の第1の開口の1つと一直線上に並び、前記複数のマイクロ針の前記中空要素が、それらを通して、前記中空要素の遠位端の複数の第2の開口と前記ベース要素の第2の面の前記第1の開口との間で、液体を流すことが可能であり、コンテナ構造が、液体を保持することができる貯蔵器を含むか、または

より好ましくは前記マイクロ針の前記縦軸の少なくとも1つが前記ベース要素の第2の面にある複数の第1の開口の1つと一直線上に並び、前記複数のマイクロ針の前記中空要素が、それらを通して、前記中空要素の遠位端の複数の第2の開口と前記ベース要素の第2の面の前記第1の開口との間で、液体を流すことが可能であり、コンテナ構造が、液体を保持することができる貯蔵器を含み、または



好ましくは前記複数の中空要素のそれぞれが、20～100ミクロンの範囲の外径を含むことを特徴とする一体型構造体。

【請求項10】 請求項8に記載の一体型構造体であって、前記複数の突出部が複数の中実要素を含み、前記平均離隔距離が50～300ミクロンの範囲内であり、前記平均の長さが50～200ミクロンの範囲内であるか、または

前記複数の中実要素のそれぞれが、前記中実要素の縦軸に実質上垂直な横方向の面内に、実質上星形の外部輪郭を示し、そして、前記平均離隔距離が100～200ミクロンの範囲内であり、前記平均の長さが80～150ミクロンの範囲内であり、前記複数の中実要素のそれぞれが10～15ミクロンの範囲のブレード半径を含むか、または

前記マイクロ針の前記縦軸の少なくとも1つが、前記ベース要素の第2の面にある複数の開口の近位に位置付けられ、前記複数のマイクロ針が、それらの外面に沿って、前記ベース要素の第2の面の前記開口を通して、液体を流すことが可能であり、コンテナ構造が、液体を保持することができる貯蔵器を含み、または

各マイクロ針要素が、微細機械加工プロセスによって製造された金属材料、微細成形プロセスによって製造されたプラスチック材料、または半導体製作プロセスによって製造された半導体材料の1つで構築され、または

好ましくは前記複数の中実要素のそれぞれが、前記中実要素の縦軸から、10～50ミクロンの範囲の半径寸法を有する複数の刃状ブレードを含むことを特徴とする一体型構造体。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## (技術分野)

本発明は、一般に医療装置に関し、特に、一実施形態では角質層および表皮を貫通するが皮膚の真皮を貫通しないタイプの流体分与装置および流体サンプリング装置、および、別の実施形態では血液またはその他の生物学的流体と連絡するように真皮を貫通するタイプの流体分与装置および流体サンプリング装置を指向する。本発明は特に、皮膚に対して無痛かつ最小限の外傷で、分与装置として体内に流体を移送できるか、または、体液をサンプリングするために身体から流体を移送することができるマイクロ針のアレイとして開示される。

## 【0002】

## (発明の背景)

薬剤の局所送達は、全身または局所的な薬理学的効果を実現するのに非常に有用な方法である。経皮的な薬剤送達における主な課題は、皮膚を通して十分な薬剤の浸透をもたらすことである。皮膚は、(ヒトの場合)厚さ約20ミクロンの角質層(死んだ細胞も含む)で始まり厚さ約70ミクロンの成育可能な表皮組織層および厚さ約2mmの真皮組織層の複数層からなる。

## 【0003】

角質の薄い層は、皮膚を通した化学品の浸透に対する主要なバリアになる。この角質層は、薬剤材料の水溶解性および分子量に依存して皮膚のバリア特性の50%から90%を担う。表皮は、高濃度の水を含む、生きている組織を含む。この層は、薬剤の浸透に対してより低いバリア性を示す。真皮は、真皮/表皮の接合部付近に豊富な毛管網を含有し、一旦薬剤が真皮の深さに達すると、その薬剤は深い組織層に素早く拡散するか(毛包、筋肉、内部器官のようなもの)、または血液循環を介して全身に拡散する。

## 【0004】

現行の局所薬剤送達方法は、しばしば皮膚に刺激を生じさせる、浸透を高める方法の使用、および、角質層を水和させてそのバリア特性を低下させる密封性パッチの使用に基づく。局所的に適用された薬剤のごくわずかな部分しか皮膚を通

して浸透せず、効率に非常に乏しい。

#### 【0005】

生物学的流体のサンプリングおよび非経口薬剤送達の従来の方法は、通常、侵襲的である。すなわち、流体のサンプリングを行う場合、血液を抽出して様々な成分を測定するために皮膚を切開するか、または、薬剤送達の手順は通常、痛みを引き起こし、特別な医学訓練を必要とする注射によって行われる。注射による薬剤送達の代替例が、ジョージア工科大学のHenry、McAllister、Allen、およびPrausnitzによって提案されており（「Micromachined Needles for the Transdermal Delivery of Drugs」という表題の論文中で）、そこでは、角質層を通して育成可能な表皮組織に貫入するが真皮層には達しないように、中実なマイクロ針のアレイを使用する。しかしこのジョージア工科大学の設計では、マイクロ針を保持する構造体の外面上に流体があるので、この流体がマイクロ針のアレイの周りに漏れる傾向がある。

#### 【0006】

注射によって薬剤送達する別の代替例が米国特許第3,964,482号（Gerstelによる）に開示されており、そこでは、角質層を通して表皮層に貫入するが真皮層には達しないように、中実または中空のマイクロ針のアレイを使用する。流体は、中空のマイクロ針を通して、浸透性の中実な突出部を通して、または浸透性材料または開口で囲まれた不浸透性の中実な突出部の周りから分与されることになる。薬剤放出の速度を制御するために膜材料が使用され、薬剤移送メカニズムは吸収である。マイクロ針のサイズは、15ゲージから40ゲージまでの直径（標準の医療用ゲージ針寸法を使用）と、5～100ミクロンの範囲の長さを有すると開示されている。突出部を通して、かつ角質層を通して薬剤を輸送するために、浸透性材料は液体、ヒドロゲル、ゾル、ゲルなどで充たされてもよい。

#### 【0007】

WO98/00193（Altea Technologies, Inc.による）には、薬剤送達システム、または分析物監視システムの形態の他の構造体

が開示されており、これは、その外面に沿ってチャンネルを有するピラミッド状の突出部を使用する。これらの突出部は、30～50ミクロンの範囲の長さを有し、超音波により高めることができる経皮的または経粘膜的送達システムを提供する。

#### 【0008】

WO97/48440、WO97/48441、およびWO97/48442 (ALZA Corp. による) が開示されている別の構造体は、経皮薬送達を向上させるか、または、サンプリングするための装置の形態である。この構造体は、金属板からエッチングされた、25～400mmの長さを有する複数の中実な金属製マイクロブレードおよびアンカー要素を使用する。WO96/37256 (Silicon Microdevices, Inc. による) には、経皮送達を向上させるための、10～20mmのブレード長を有する別のシリコンマイクロブレード構造体が開示されている。

#### 【0009】

その他の従来の薬剤送達システムのほとんどは、1本の侵襲的な針または複数の針を含む。その一例が米国特許第5,848,991号 (Grossによる) であり、これは、液状薬剤の貯蔵部を保持する伸展性/収縮性のチャンバーを含んだハウジングが皮膚に付着されたときに、対象の表皮を通して真皮に貫入する、中空の針を使用する。この別の例が米国特許第5,250,023号 (Leeによる) あり、これは、真皮に貫入する複数の中実な針を使用して液状薬剤を投与する。Leeの薬剤送達システムは、薬剤をイオン化して電荷により皮膚内に薬剤を移送するのを助ける。針は、200ミクロンから2,000ミクロンまでの範囲であると開示されている。

#### 【0010】

真皮に貫入する針の別の例が米国特許第5,591,139号、WO99/00155、および米国特許第5,855,801号 (Linによる) に与えられており、これには、針が、集積回路製作技法を使用して加工処理される。針は、1,000ミクロンから6,000ミクロンまでの範囲の長さを有すると開示されている。

## 【0011】

マイクロ針の使用は、痛まずかつ出血すること無く皮内薬剤送達を実現できることにおいて、大きな利点を有する。本明細書で使用する「マイクロ針」という用語は、角質皮膚層を貫通して表皮に貫入するのに十分に長い、それでも真皮層までは貫入しないように十分に短い、複数の細長い構造をいう。当然ながら、死んだ細胞が皮膚の一部から完全にまたはほとんど除去された場合、非常に短い長さのマイクロ針を使用して、成育可能な表皮組織に到達させることができるであろう。

## 【0012】

マイクロ針の技術は薬剤送達に対して多大な将来性を示しているので、皮膚組織内の流体をサンプリングするためにマイクロ針装置が提供できる場合、さらに有益となるであろう。そのうえ、個々のマイクロ針が、流体を内部チャンバから中空マイクロ針を通して皮膚に移動するように中空構造であり、かつ、これらが角質層を完全に通過して表皮内に確実に到達するのに十分な長さであるマイクロ針アレイを提供することは、さらに有益であろう。

## 【0013】

## (発明の概要)

したがって本発明の主な利点は、皮内薬剤送達を行うことができるパッチの形態のマイクロ針アレイを提供することである。本発明の別の利点は、生物学的体液試験および／またはサンプリング（間質液および／または血液を含む）を行うことができるパッチの形態のマイクロ針アレイを提供することである。本発明の更なる利点は、体液を分析するフィードバック情報に基づいて薬剤送達を制御する閉ループシステムであって、リアルタイムの連続投薬および身体作用の監視を実現することができるシステムの一部としてマイクロ針アレイを提供することである。本発明のさらに別の利点は、高速薬剤送達を実現するため、および、体液のサンプリングを実現するために、電気泳動／マイクロ針による強化型の経皮薬剤送達システムを提供することである。本発明のさらに別の利点は、標準の半導体製作技法を含めた微細製造技術を使用してマイクロ針のアレイを製造する方法を提供することである。本発明のまだ別の利点は、「自己成形」法、微細成形法、微細エン

ボス法、または微量注入法によって、プラスチック材料を含むマイクロ針のアレイを製造する方法を提供することである。本発明のさらに別の利点は、刃状マイクロ針のアレイであって、1つの構成では、マイクロ針が中空であり、皮膚の角質層への貫通を補助する実質的に鋭いエッジを備えた少なくとも1枚のブレードを有するアレイと、別の構成では、マイクロ針が中実であり、角質層への貫通を補助するための実質的に鋭いエッジを備えた少なくとも1枚のブレードを有するアレイを提供することである。本発明の更なる利点は、より大量の経皮フラックスを実現するために、皮膚の角質層を確実に貫通するように、個々のマイクロ針の間に十分な離隔距離を有するマイクロ針アレイを提供することである。本発明のさらに別の利点は、マイクロ針のアレイを製造する方法であって、アレイの個々のマイクロ針の間に十分な離隔距離を与えつつ、微細エンボスの手順に使用するための金型を最初に製造し、次いでマイクロ針アレイの基材に中空チャンバーと、スルーホールを作成する手順を使用する方法を提供することである。本発明のさらに別の利点は、光学的感知手段、分光学的感知手段、比色分析による感知手段、電気化学的感知手段、熱による感知手段、重量による感知手段、および光散乱感知手段を使用した、感知能力を有するマイクロ針アレイを提供することである。本発明のさらに別の利点は、鋭い中空マイクロ針を作成するために、成形品の取出し手順の間に剪断力を使用する、マイクロ針のアレイを製造する方法を提供することである。

#### 【0014】

本発明の追加の利点および他の新規な特徴は、一部を以下に続ける記述の中で述べるが、一部については下記事項を調査することによって当業者に明らかにされるか、または本発明を実践することにより学ぶことができるであろう。

#### 【0015】

前述およびその他の利点を実現するために、本発明の一側面によれば、改善されたマイクロ針アレイの第1の実施形態は、MEMS（すなわち、微小電気機械システム（Micro-Electro-Mechanical-System））技術および標準の微細製造技術を使用して、ケイ素および二酸化ケイ素化合物で構成される。マイクロ針アレイは、微細製造プロセスでエッチングし、中空または中実の個々のマイクロ針を作成することができるシリコンダイから制作すること

ができる。得られたマイクロ針のアレイは、小さい圧力で皮膚（動物、爬虫類、またはその他の生物の皮膚、一典型的には生体の皮膚を含む）の角質層を貫通し、中空のマイクロ針、または中実なマイクロ針を介して皮膚を通して形成された細孔を通して、薬剤を送達するか、または、生物学的流体のサンプリング（例えば、間質液および／または血液のサンプリング）を促進させることができる。薬剤貯蔵部および／または体液をサンプリングするための化学分析コンポーネントはシリコンダイの内部に製作することができ、あるいは、貯蔵部を作成するためにシリコン基板上に追加の厚いフィルム層を結合できるか、または他の方法で取り付けることができる。薬剤の送達および流体のサンプリングは、受動拡散（例えば徐放性）、瞬間注入、圧力、真空、超音波、または電気泳動（すなわちイオン導入法）を介して行うことができる。微細機械加工されたポンプ、ヒータ、およびミキサのような能動素子、並びに、センサのような受動素子を含んだ完全な閉ループシステムを製造することができる。それによって、体液をサンプリングし、適切な薬剤の投与量を決定する化学を行い、次いで対応する量の薬剤を投与する、「スマートパッチ」を作製することができる。このようなシステムは、オンボード型の電源を備えたものも含めて使い捨てにすることができる。

#### 【0016】

第2の実施形態では、中空（または中実）マイクロ針のアレイが、プラスチックまたはいくつかの他のタイプの成形材料または鋳造材料で構成されうる。プラスチックを使用する場合、微細機械加工技術が、プラスチック微小形成プロセス用の型を製作するのに使用される。型は脱着可能であり、再使用することができる。この手順は、型の微細機械加工の際に1回のインベストメントが必要であるだけなので、得られるプラスチック微小構造体はマイクロ針アレイを構成する微細製造技術を使用するよりもかなり安価であるべきであり、それとともに、より素早くかつ正確にプラスチックマイクロ針アレイを製造することができる。このような中空マイクロ針は、本明細書では「中空要素」または「中空突出部」を指すこともでき、特許請求の範囲に含まれることが理解されよう。また、そのような中実マイクロ針は、本明細書では「中実要素」または「中実突出部」（または単なる「突出部」）を指すこともでき、特許請求の範囲に含まれることが理解されよう。

## 【0017】

本発明の第2の実施形態で使用される型は、微細機械加工法によって製作される微小支柱アレイと微小ホールアレイ（または両方）を含むことができる。このような微細機械加工法は、ステンレス鋼、アルミニウム、銅、鉄、タングステン、およびこれらの合金を含めた様々な金属から型を作製する微小電極放電加工を含むことができる。あるいは、この型は、ケイ素、二酸化ケイ素、および炭化ケイ素の型を作製する深い反応性エッチングを含めた微細製造技術によって、製作することができる。また、LIGAまたは遠紫外線プロセスを使用して、型および／または電気めっきされた金型を作製することができる。

## 【0018】

プラスチック（または他の成形可能な材料）のマイクロ針アレイを作成するための製造手順には、「自己成形」、微細成形、微細エンボス、および微量注入技術が含まれる。「自己成形」法では、プラスチックフィルム（ポリマーのようなもの）を微小支柱アレイ上に配置し、次いでこのプラスチックを加熱し、重力に起因するプラスチックの変形によってプラスチックフィルムを変形させてマイクロ針構造体を作製する。この手順を使用すると、単一の半型しか必要としない。微細成形技術を使用する場合、同様の微小支柱アレイを第2の半型と共に使用し、次いでこれはプラスチックフィルム上を塞ぎマイクロ針構造体を形成する。微細エンボス法は、微小支柱および円錐状の切除部分（微小ホール）のアレイを含む単一の半型を使用する。これは、プラスチックフィルムが最初に配置される平坦な面（本質的に第2の半型として作用する）に押圧される。微量注入法では、融解プラスチック物質を、微小ホールおよび微小支柱のアレイを含む微細機械加工された2つの型の間に注入する。

## 【0019】

当然ながらプラスチック材料を成形する代わりに、本発明のマイクロ針アレイは、先に論じた成形技術で使用されたのと同様の構造体のいくつかを使用したダイカスト法によって金属材料で構成することもできる。金属は、若干より高価であり扱いがより困難であるので、例外的な化学品または例外的な適用または配置環境を含むいくつかの非常に厳しい要求を除いて、おそらく好ましい材料ではない



。化学エンハンサ、超音波、または電場も、本発明のマイクロ針アレイと共に使用する場合には、経皮流量を増加させることができる。

#### 【0020】

液状薬剤を分与する際、本発明は、低レベルの電流を引き起こす皮膚に付着されたアノードとカソードの間の電場の印加と有効に組み合わせることができる。本発明は、マイクロ針アレイと電気泳動（例えばイオン導入法）または電気浸透強化法とを組み合わせ、分子が身体内にまたは身体からより厚い真皮内を通して移動するのに必要な手段を提供し、それによって、角質層と皮膚のより深い層の両方の浸透性を高める。角質層を通る輸送の改善は、ほとんどがマイクロ針の穿孔に因るが、電気泳動（例えばイオン導入法）が表皮および真皮でのより高い輸送率をもたらす。

#### 【0021】

これによって、本発明は、電気泳動／マイクロ針強化法により薬剤を分与する医療装置、体液をサンプリングする医療装置（同時に、電気泳動／マイクロ針による強化型の体液センサを備える）、およびその他の2種の装置の組合せを使用した流体サンプリングフィードバックを備えた薬剤送達システムと共に使用することができる。例えば体液センサは、逆イオン導入法により皮膚を通してグルコースを抽出し、生物電気化学的センサを使用してその濃度を測定することによって血糖値を連続的または周期的にサンプリングする、非侵襲性の測定に使用することができる。本発明の薬剤送達部分は、電極間に電位を印加する電極を備えたマイクロ針アレイを使用する。電極の1つは、イオン化された薬剤も充填され、帯電した薬剤分子は、印加された電位によって体内に移動する。

#### 【0022】

中空マイクロ針の代替の実施形態では、マイクロ針の上面または先端に達する少なくとも1枚の長手方向のブレードを含む刃状マイクロ針が設けられ、皮膚の角質層への貫通を助ける。上面のブレードは、皮膚に接触すると、その皮膚を寒中する可能性を高める鋭い先端を備えている。刃状中空マイクロ針の好ましい様式では、そのような長手方向の2つのブレードであって、マイクロ針の円筒状の側壁に沿って約180°の角度で反対側の面に構成されているものがある。各刃状ブレード

は、マイクロ針の頂部の上方から見ると、ほぼ二等辺三角形のそれとなる輪郭を持った断面を有している。ブレードのエッジは、マイクロ針が基材上に取付けられる場合、その最上面からその底面までのマイクロ針の全長に伸びることができ、または、このエッジは、マイクロ針の外面が基材に近付くにつれてマイクロ針の長さを経路の下方で中断することができる。マイクロ針アレイのブレードの向きはランダムでよく、この場合、様々な個々のマイクロ針のブレードは全てが異なる方向を向いている。

#### 【0023】

中実マイクロ針の代替の実施形態では、皮膚の角質層を貫通するのを助ける比較的鋭いエッジを備えた少なくとも1枚のブレードを有する星形の中実マイクロ針が設けられる。ブレード付きまたは刃状の中実マイクロ針の好ましい実施形態では、マイクロ針の頂部から見た場合に、各ブレードが三角形の断面を有し、これらの三角形のそれぞれが二等辺三角形のそれに近い3点星形中実マイクロ針が設けられる。各二等辺三角形の底辺は、マイクロ針の中央に集まり、マイクロ針の頂部から見たときに星形になる構造を形成する。基材を通る少なくとも1つの穴は、中実マイクロ針の少なくとも1対のブレードの側面付近に位置付けられることが好ましく、スルーホールは、そのような各対のブレード付近に位置付けられることが好ましい。この好ましい実施形態では、3枚の刃状ブレードと、各マイクロ針用の、基材中の3つの隣接するスルーホールが存在できる。

#### 【0024】

さらに代替の実施形態では、ヒドロゲルまたはゾルゲルマトリックスのような多孔質ポリマーに活性材料を染み込ませ、星のブレード間の内側の角に堆積させることができる。これは追加の送達メカニズムを提供する。

#### 【0025】

本発明のマイクロ針アレイは、個々のマイクロ針のそれぞれの間に適正な離隔距離を用いることによって、著しく改善される。このマイクロ針間の非常に有用な離隔距離の範囲は100～300ミクロンの範囲内であり、より好ましくは100～200ミクロンの範囲内である。外径およびマイクロ針の長さも非常に重要であり、離隔距離との組み合わせでは、マイクロ針が実際に皮膚の角質層を貫通するかどうか

うかに関して重要になる。中空の円形のマイクロ針では、有用な外径範囲は20～100ミクロンであり、より好ましくは20～50ミクロンの範囲である。鋭いエッジを持たない円形のマイクロ針では、間質液と共に使用するのに有用な長さは50～200ミクロンの範囲であり、より好ましくは100～150ミクロンの範囲であり、その他の生物学的流体と共に使用するには、有用な長さは200ミクロン～3mmの範囲であり、より好ましくは200～400ミクロンの範囲である。

#### 【0026】

鋭いエッジを有する円形の中空マイクロ針（三角形のエッジを備えたブレードを有するものなど）では、間質液と共に使用するための有用な長さは50～200ミクロンの範囲であり、より好ましくは80～150ミクロンの範囲であり、他の生物学的流体と共に使用するには、有用な長さは、重ねて、200ミクロン～3mmの範囲であり、より好ましくは200～400ミクロンの範囲である。本明細書で使用する「鋭いエッジ」の例は、ブレードのエッジの先端がその角の頂点で0.5ミクロンほどに狭いか、または0.5ミクロンよりも狭い寸法を示す場合である。その星形ブレードに関し、鋭いエッジを備える星形の輪郭を有する中実マイクロ針では、有用な長さは50～200ミクロンの範囲であり、より好ましくは80～150ミクロンの範囲であり、一方、その各ブレードの半径は10～50ミクロンの範囲であり、より好ましくは10～15ミクロンの範囲である。

#### 【0027】

本発明は、型を調製する手順であって、光学マスクをPMMA材料の層上に置くことから始めて、次いでマスクされていないPMMA材料をX線または別のタイプの高エネルギー放射線（例えば中性子や電子）にさらし、このPMMA材料をフォトリソプロセスで現像する手順を用いる代替の方法によって、製造することができる。次いで残されたPMMA材料をニッケルのような金属で被覆する（例えば電気めっきで）。被覆が適切な厚さに達したら、ポリマーまたはその他のタイプの成形可能なプラスチック材料を作成するための金型になるようにこれを取り外す。次いでこの金型を微細エンボス手順で使用する。この手順では、

この金型を、加熱されたポリマーまたはその他のプラスチック材料の層に押圧する。型をその適正な距離に押し下げると、プラスチックまたはポリマー材料が冷却されて凝固され、次いで型を取り外し、それによってマイクロ針アレイが後に残る。マイクロ針が中空である場合、マイクロ針およびその下にある基材材料全体を通してスルーホールを作成する代替の手順は、例えば、レーザアブレーション、ウォータージェットエロージョン、放電加工、プラズマエッチング、粒子衝撃のような方法を使用する。

#### 【0028】

ポリマーまたはプラスチックのマイクロ針を作成する別の代替の手順は、生体適合性材料の2層積層体構造で始めることである。次いで任意のプロセスによって作成された金型を、この積層体の上層の全体と下層の一部に至るまで押し下げて、上層が確実に完全に貫通されるようにする。これは、積層体材料をそのプラスチックの変形可能な温度まで加熱する間に行われる。次いで積層体材料を冷却したら、型を取り除き、上層を下層を引き離す。この上層は穴を有することになり、異なる型を使用する微細エンボス手順によってさらに処理される。この異なる型は中空マイクロ針を作成するが、この場合、通常は後に基材に作成されなければならないスルーホールが、第1のプレスまたは成形手順によってすでに前もって作成されている。

#### 【0029】

本発明の別の改良点は、感知能力を有するマイクロ針アレイを作成することである。この構造体では、マイクロ針の先端または側面の溝が、マイクロ針の先端に接触する特定の化学品または生物学的構造体または流体を検出するのを助ける特定の化学品で被覆される。感知手段は、例えばマイクロ針構造体内を通り抜けるレーザ光源のような光エネルギーを使用して実施され、この場合、マイクロ針自体は実質上透明な材料で作製される。以下に論じるその他の感知機構も使用することができる。

#### 【0030】

中空または中実なマイクロ針用のさらなる代替の製造プロセスは、その成形プロセスまたはエンボスプロセス中に、中空または中実なマイクロ針の遠位部分または

先端部分の外面に沿って剪断力を生成することである。この剪断力は、マイクロ針アレイ材料を冷却する間、成形品の取出しステップ中に、実際に生成される。剪断の量は冷却温度によって制御することができ、適正に行われる場合は、マイクロ針の先端の上面に沿って鋭いエッジ（滑らかなエッジではなく）を有するマイクロ針になる。

#### 【0031】

本発明のさらに別の利点は、本発明を行うために考慮される最良の形態の1つとして、本発明の好ましい実施形態が説明され、示されている以下の説明および図面から、当業者に明らかになるであろう。理解されるように、本発明は、その他の異なる実施形態が可能であり、そのいくつかの詳細は、全て本発明から逸脱することのない様々な明らかな態様に変更することができる。したがって、図面および記述は本質的に例示と見なされ、制限とは見なされない。

#### 【0032】

本明細書に組み込まれ本明細書の一部を形成する添付図面は、本発明のいくつかの側面を例示し、この説明および特許請求の範囲と共に本発明の原理を説明するのに役立つ。

#### 【0033】

(好ましい実施形態の詳細な説明)

次に、本発明の現在の好ましい実施形態であって、その例が添付図面に例示されるものに対して、詳細に参照をするが、この場合、これらの図の全体を通して同じ数字は同じ要素を示す。

#### 【0034】

次に図面を参照すると、図1は、参照数字10により一般に示される型を示し、この型は、微小支柱12および14を含めた複数の支柱を含み、該支柱は、平坦な上面18を有するベース16に取り付けられている。微小支柱12は、好ましくは、形が円筒状であり、「D1」で示される外径を有し、一方、微小支柱14（形はまた、円筒状であることが好ましい）は、「D2」で示される直径を有する。微小支柱12および14の中心線は距離「D3」だけ離れており、微小支柱12および14の垂直高さは文字「L1」により示される。

## 【0035】

好ましい構成では、直径D1およびD2が1～49ミクロンの範囲にあり、より好ましくは10ミクロン（すなわち10ミクロン＝10マイクロメートル）であり、高さL1は50～3000ミクロンの範囲にあり、一方、離隔距離D3は、50～1000ミクロンの範囲にあり、より好ましくは50～200ミクロンである。

## 【0036】

ステンレス鋼、アルミニウム、銅、鉄、タングステン、または他の金属合金のような金属から型10を製作するために、微小電極放電加工を使用することができる。型10は、集積回路加工処理またはフォトリソグラフィ加工処理を使用して、シリコンまたは炭化ケイ素から製作することもできる。

## 【0037】

図2は、型10と参照数字20により示されるポリマーフィルムのような薄いプラスチックの層を表す。この薄いプラスチックの層は微小支柱12および14上に配置され、これにより、それぞれ参照数字22および24で接触している。ポリマーフィルムを微小支柱上に配置したら、このポリマーをプラスチック材料の融解温度のすぐ上の温度まで加熱する。微小支柱12および14は、プラスチック材料のガラス転移温度より上まで加熱されるが、プラスチック材料の融解温度よりも下に保つことが好ましい。これによりプラスチックフィルム内に温度勾配が確立し、その後、このプラスチックフィルムは自然の重力をかけられる、または遠心分離機に置かれる。さらに、このフィルムのレベルの上方から圧力を加えることによって、またはこのフィルムのレベルの下から真空にすることによって、変形したプラスチックフィルムの端から端に至るまで空気圧勾配も確立することができる。プラスチックフィルムに対する全体的な影響は、重力または遠心力によってこの皮膜が「自己成形」操作を受けるということであり、空気圧勾配は、自己成形プロセスを促進させるために使用することができる。

## 【0038】

図3は、プラスチックフィルムを加工処理する更なるステップでの型10を表し、温度勾配の結果を示している。この結果は、微小支柱に接触する領域（参照

数字22および24で)が、支柱12と14の間にあるプラスチック被膜20の残りの部分に比べてより小さな変形となることである。したがって、プラスチック材料の部分30、32、および34は、図3に見られるように、より大きな変形を受ける。

#### 【0039】

図4は、自己成形プロセスのさらに後のステップでの型10を表し、型(微小支柱12および14を含む)がプラスチック材料20の融解温度の上まで加熱される初期段階を示している。自己成形プロセスのこの後半の段階中、プラスチック材料は引き続き融解して支柱12および14の最上部から除去される。図4に見られるように、微小支柱12および14と接触していない残りの部分は、参照数字30、32、および34で下方へと変形し続ける(図4に見られるように)。

#### 【0040】

図5は、自己成形の最終段階での型10を表し、この図は、プラスチック材料が完全に融解して微小支柱12および14の最上部22および24から離れていく実状を示している。この点で、型とプラスチック材料は共に冷却され、それによって、マイクロ針になる最終の形状を形成する。この最終形状は、微小支柱12によって形成されるマイクロ針の外壁40および42と、微小支柱14で形成されるマイクロ針の、44および46での外壁を含む。

#### 【0041】

図6は、一般に参照数字60により示される、型10から取り外した後のマイクロ針アレイの断面形状を示す。左側のマイクロ針62は、点50および52として現れる比較的鋭い上部エッジを有する。その外壁は40および42で示され、これらは角度「A1」および「A2」によって示されるように垂直方向に対して傾斜している。右側のマイクロ針64は、点54および56により示される同様の鋭い上部エッジを示し、また44および46で傾斜した外壁を示す。この外壁の角度は、角度「A3」および「A4」で示される。角度A1～A4の好ましい値は、0度から45度の範囲である。

#### 【0042】

左側のマイクロ針62の内径は距離「D1」により示され、右側のマイクロ針64の内径は、距離「D2」により示される。これらの距離D1およびD2は、図1に示される微小支柱12および14の直径と実質上同じ距離である。さらに、図6のマイクロ針の中心線間の距離D3は、図1の微小支柱間の距離D3と本質的に同じである。図6のマイクロ針の長さ「L2」は、図1の長さL1よりも若干短い。この長さL2は、理論上L1の最大距離である。

#### 【0043】

プラスチック材料（本明細書では「ポリマーフィルム」とも呼ばれる）は、その融点に達するか、またはその融点をわずかに超えると、徐々に変形を受けることが可能な、任意のタイプの永久的に変形可能な材料で構成できることが理解される。この「プラスチック材料」は、金属材料が型そのものを傷付けないように十分低い温度で変形するような状況では、いくつかのタイプの金属物質であっても良いであろう。好ましい材料は、ナイロンのようなポリアミドであるが、もちろん、多くの他のタイプのポリマー材料を有利に使用することができる。他の可能な材料には、ポリエステル、ビニル、ポリスチレン、ポリカーボネート、PMMAのようなアクリル樹脂、ポリウレタン、ポキシド、フェノール樹脂、アクリロニトリルブタジエンスチレン（ABS）のようなアクリロニトリルが含まれる。当然ながら1つの重要な基準は、マイクロ針を構成する材料が、皮膚、またはマイクロ針アレイの中空内部を通して輸送される流動性の物質と、化学的に反応しないことである。

#### 【0044】

図7は、中空マイクロ針のアレイを作成するための製造方法が微細成形手順によって行われる、一般に参照数字110によって示される、本発明の第2の実施形態の上部半型を図示する。上部半型110は2つの「微小ホール」を含み、これらは、左側の微小ホール113に対しては参照数字112および114により示され、右側の微小ホール117に対しては参照数字116および118により示される傾斜した側壁を有する。微小ホール113および117は、本明細書では距離「L11」と呼ばれる垂直（図7）寸法を有する。微小ホール113および117は、一般に参照数字120により示され図8に示されている、下部半型の



一部である1対の微小支柱122および124に対応する。

【0045】

図7に戻って参照すると、微小ホール113の傾斜した側壁は、垂直面に対する角度「A11」および「A12」により示される。微小ホール117の側壁はまた、図7の角度「A13」および「A14」により示されるように垂直面に対して傾斜している。微小ホール113は全体的に円錐形状であることが好ましいので、角度A11は角度A12に等し、同様に微小ホール117に関しては、角度A13は角度A14に等しい。上部半型110の全ての微小ホールは、垂直面に対して同じ角度を示すことが好ましく、これは角度A11と角度A13も互いに等しいことを意味する。角度A11～A14の好ましい値は、0度から45度までの範囲である。垂直面からの角度が大きくなるほど、マイクロ針を皮膚に押圧するとき、皮膚組織にもたらされる外傷が大きくなる。図7では、例示された角度A11は、ほぼ12度である。

【0046】

次に図8を参照すると、下部半型120は、実質上平坦な上面128を有するベース126であって、その上に2つの微小支柱122および124が取り付けられているものを含む。これらの微小支柱は、形状が円筒形であることが好ましく、それぞれD11およびD12の直径を有する。これらの微小支柱の中心線間の距離をD13で示す。直径D11およびD12は1～49ミクロンの範囲であることが好ましく、約10ミクロンであることがより好ましい。距離「D13」は、微小支柱122と124の中心線間の離隔距離を表し、50～1000ミクロンの範囲であることが好ましく、100～200ミクロンの範囲がより好ましい。

【0047】

2つの半型110および120は、微小電極放電加工技術を使用して、金属から製作することができる。あるいは、これらの型は、集積回路加工処理またはリソグラフィ加工処理を使用して、シリコンまたは炭化ケイ素から製作することができる。

【0048】

図8では、一般に参照数字130で示される薄いプラスチックフィルムが微小支柱の最上部に配置され、このプラスチック材料130が132および134で、支柱の最上部上に載せられたまま、プラスチック材料のガラス転移温度よりも上まで加熱され、それによってプラスチック材料を、この材料の形状を永久に変形させるために十分に曲げ易く、または「柔軟」になるようにする。好ましくは、プラスチック材料の温度は、その融解温度よりも上まで上昇されないが、その温度は、プラスチック材料をこの手順の次のステップの直前で融解させる本発明の方法を妨げてはならない。図9では、上部半型110が下方に押され、プラスチックフィルム130が変形し始める。プラスチック材料130の一部が132および134で微小支柱の上方に一時的に存在する間、より多くの量のプラスチック材料が、140、142、および144で、型の上半分110によって直接下方に押される。図9からわかるように、2つの半型110と120は、微小ホール113および117がそれぞれ微小支柱112および124に軸方向に対応するように位置合せされる。次に2つの半型は、一般に参照数字100により示される単一の型アセンブリとして動作し始める。

#### 【0049】

図10では、2つの半型110および120が完全に閉じており、それによって、プラスチック材料130の全てが微小支柱122および124の最上部から搾り出される。この時点でプラスチックマイクロ針が形成され、型とプラスチック材料の両方を冷却する。

#### 【0050】

第1の微小ホール113の壁面112および114は、150および152において側部外壁をプラスチック材料で形成させる。マイクロ針182の対応する内壁は160および162で図示され、これは微小支柱122の形状によって生じる。外壁は、傾斜しているので、170および172の頂点付近で内壁160および162と集束する。同様の外壁154および156は、微小ホール117の内壁116および118によって形成される。マイクロ針184の内壁は164および166で図示され、これら内壁と外壁は点174および176付近で集束する。

## 【0051】

図11は、一般に参照数字180で示される、プラスチック材料130から型を取り外した後のマイクロ針アレイを例示する。140、142、および144で示される、より低い比較的平面状のベースが残る。図11では、2つの異なるマイクロ針が182および184に形成される。これらの壁面によって形成される角度は以下のとおりである。すなわち壁面150と160による角度がA11であり、壁面162と152による角度がA12であり、壁面154と164による角度がA13であり、壁面166と156による角度がA14である。マイクロ針の最上部の点（170、172、174、および176で示される）はかなり鋭く、この鋭さは、微小ホールおよび微小支柱の向きに関する型の形状によって調整することができる。

## 【0052】

マイクロ針182の内径を距離D11により示し、マイクロ針184の内径を距離D12により示す。これらのマイクロ針の中心線間の距離はD13で示される。これらの距離は、図8に示されるものに対応する。

## 【0053】

角度A11～A14の全ては互いに等しく、かつこれらの角度は0度から45度の範囲内に含まれることが好ましい。好ましい角度は、マイクロ針の構成に使用される材料の強度に非常に左右され、より大きな角度（例えば角度A11）は、より高い強度をもたらす。しかしこの角度の増加はまた、皮膚に対してより大きな外傷を生じさせる。

## 【0054】

マイクロ針アレイ180は、参照数字140、142、および144に示される比較的平らなベース構造も含む。このベース構造は、寸法L15により示される垂直方向の厚さを有する（図11参照）。マイクロ針の高さは、図11の寸法L12により示される。この高さは、角質層を通して表皮にまで、皮膚を貫通するのに十分でなければならない。高さL12の好ましい寸法は、50～3000ミクロンの範囲である（しかし、例えば皮膚用の化粧品と共に使用するためには、確実に長さが50ミクロンよりも短いマイクロ針をこのような方法で構成することがで

きる)。厚さL15は任意のサイズでよいが、重要な基準は、これが皮膚を貫通するのに使用されるので、これが、このマイクロ針構造を保持するように、機械的に堅固であるように十分厚いことである。

#### 【0055】

次に図12を参照すると、上部半型210は平面状の下部半型240と組み合わせられて、一般に参照数字200で示される完全な型を作成する。上部半型210は各微小ホール213の中心に微小支柱222を持つ微小ホール217を含む。例えば、212および214にその円錐状の壁面を有する微小ホール213は、微小支柱222と同心であることが好ましく、216および218にその円錐状の壁面を有する微小ホール217は、微小支柱224と同心であることが好ましい。

#### 【0056】

下部半型240が単に平らであるか、または平坦な面であるという理由で、型200と共に使用する製作方法を、本明細書では「微細エンボス」と呼ぶ。これは、この特定の型の構成を非常に簡略化する。この下部半型240の上面242には、230の薄いプラスチックフィルムが配置される。後のステップでは、上部半型210を下部半型240に対して押し下げながら、プラスチック材料230を加熱することがわかる。

#### 【0057】

微小ホール213および微小支柱222は、角度「A21」および「A22」により示される角度の関係を有する。微小ホール217および微小支柱224に対して、角度「A23」および「A24」により示される同様の角度の関係が存在する。これらの角度A21～A24は、垂直面に対して0度から45度の範囲にあることが好ましい。先に記したように、角度が大きくなるほど輸送速度は大きくなるが、使用されるときは皮膚に対する外傷も大きくなる。

#### 【0058】

微小支柱222は、外径が「D21」で示される外径を持つ円筒形を有することが好ましく、同様に微小支柱224は、直径「D22」を有する好ましい円筒形を有する。直径D21およびD22は1～49ミクロンの範囲であることが好ましく、約10ミクロンであることがより好ましい。距離「D23」は、微小支

柱222および224の中心線間の離隔距離を表し、これは50～1000ミクロンの範囲であることが好ましく、100～200ミクロンの範囲であることがより好ましい。

#### 【0059】

上部半型210の底面228から、215および225での微小ホール222の閉じた端部までの微小支柱の長さは、それぞれ長さ「L21」で示される。微小支柱222および224は、これらが下部半型240の上面242に対してかみ合わされることになるので、この長さL21よりも若干長く、したがって「L25」で示される距離だけ長い。この様式では、ミクロ針は、それらの長さ全体にわたって中空になる。寸法L21とL25を合わせた長さは、約150ミクロンであることが好ましい。

#### 【0060】

型210および240は金属から作製されることが好ましく、この場合、そのような金型を製作するには微小電極放電加工を使用することができる。あるいは、この型は、例えば集積回路加工処理やリソグラフィ加工処理を使用してシリコンまたは炭化ケイ素から製作することができる。

#### 【0061】

次に図13を参照すると、プラスチック材料をそのガラス転移温度よりも上まで加熱した後、それによってプラスチック材料を、材料の形状を永久に変形させるよう十分に曲げ易くまたは「柔軟」にさせる。好ましくは、プラスチック材料の温度はその融解温度の上まで上昇されないが、この温度は、上部の型210がプラスチック材料230に対して押し下げられ始める直前にプラスチック材料を融解させる本発明の方法を、妨げてはならない。この上部の型の動きは、そのプラスチック材料230を変形し始め、その結果、そのプラスチック材料は、232および234（微小ホール213に対して）と236および238（微小ホール217に対して）で示されるように、微小ホールを満たし始める。

#### 【0062】

次に図14では、上部半型210が下部の平坦な半型240に対して完全に接しており、プラスチック材料230は、232、234、236、および238

で示されるように微小ホールを完全に満たしている。ここで図14の左側のマイクロ針282の場合、プラスチック材料の形状は、250および252での円錐状の外壁と、260および262での対応する円筒状の内壁を有する。対応して、右側のマイクロ針284では、プラスチック材料の形状が、254および256での円錐状外壁、ならびに264および266での円筒状内壁を有する。円錐状外壁と円筒状内壁は、頂点270および272、並びに、274および276で集束する。上部半型210の底面228は、参照数字244、246、および248で示される位置にプラスチック材料230で形成されたベースを生じさせる。この形状が形成されたら、型およびプラスチック材料を冷却し、次いで型を分離し、これによりプラスチックマイクロ針アレイが取り外され、図15に示される形状を形成する。

#### 【0063】

図15では、プラスチック材料230からマイクロ針アレイ280が形成されており、これは図15に見られるように、2つのマイクロ針282および284が示されている。左側のマイクロ針282は、250および252に見られる円錐状外壁と、260および262での中空の円筒状内壁を含む。これらの壁面は270および272での頂点で集束し（この図に見られるように）、集束する角度は「A21」および「A22」で与えられる。右側のマイクロ針284は、円錐状外壁254および256と、中空の円筒状内壁262および264を含む。これらの壁面は、頂点274および276（この図の）で集束し、集束する角度は「A23」および「A24」で与えられる。角度A21～A24は、0度から45度の範囲であることが好ましい。

#### 【0064】

マイクロ針アレイ280は、参照数字244、246、および248で示される比較的平らなベース構造も含む。このベース構造は、寸法L25で示される垂直方向の厚みを有する。マイクロ針の高さは、寸法L22で示される。この高さは、角質層を通して表皮内に皮膚を貫通するのに十分でなければならず、間質液と共に使用するのに好ましい50～200ミクロンの範囲の寸法を有する（しかし上記のように、さらに短いマイクロ針をこの様式で構成することができる）。高さL

22は、他の生物学的流体と共に使用するためより長い距離であってもよく、200～3000ミクロンの範囲であることが好ましい。厚さL25は任意のサイズでよいが、重要な基準は、これが皮膚を貫通するのに使用されるので、このマイクロ針構造を保持するように、機械的に堅固であるよう十分厚いことである。

#### 【0065】

中空マイクロ針の内径をD21およびD22として示し、これは、中空の円筒状開口の直径に相当する。距離D23は、このアレイ280の2つのマイクロ針282および284の中心線間の離隔距離を表す。

#### 【0066】

図15Aは代替の実施形態を表す。ここで、マイクロ針アレイ290は、図15の282および284に見られる中空マイクロ針ではなく、「中実」マイクロ針292および294を含む。これらの中実マイクロ針292および294は、図12に見られるものと同様の型によって形成されるが、この型からは微小支柱222および224が除去されており、微小ホール213および217の形状に変更がある。この簡単な変更は、円錐状の微小ホール（図12には図示せず）内に中実マイクロ針を形成させることができ、マイクロ針292の場合は円錐状外壁250および252で示されるように、296の最上部が尖った面を有する先の尖った円錐形状が生成される。同様にマイクロ針294は、同様の298の最上部が尖った面を備えた円錐状外壁254および256を有する。中実マイクロ針アレイ290の他の寸法および特徴は、図15の中空マイクロ針アレイ280の特徴とちょうど同じであるか、または、これが異なる適用例に対するものであるので、これらの寸法は異なってもよい。

#### 【0067】

ホール251、253、255は、図12の微小ホール213および217に隣接して位置付けられた適切な微小支柱を含むことにより、微細スタンピングまたは微細エンボス手順の実施中に製作することができる。

#### 【0068】

図16を参照すると、型300は2つの半型310および340からなる。これらの半型310および340は、図12の型200の半型210および240

と比べると、その形状およびおそらくはそのサイズが事実上同一である。図16の主な相違点は、これらの半型が微量注入手順で使用されることであり、この手順では、融解プラスチック材料は、330の側部から、上部半型310の底面328と下部半型340の上面342によって形成された半型の間の開口内へと注入される。

#### 【0069】

型構造体300は、微細機械加工プロセスによって金属材料で作製されることが好ましいが、所望であればシリコンや炭化ケイ素のような半導体材料で作製することができる。図16では、プラスチック材料330がこの視点で左側から充填され、第1の微小ホール313が既にプラスチック材料で充たされている。プラスチック材料は、これが前進するように示されており、参照数字336の点に達している。時間が進むにつれて、プラスチック材料は、316および318の円錐状内壁と対応する微小支柱324を有する第2の微小ホール317に達し、そこに充填される。

#### 【0070】

第1の微小ホール313では、プラスチック材料が、微小支柱322の周りで、かつ、この微小ホール313の円錐状の壁面内の形状に充填されて、332および334の外壁を有する中空の円錐を形成する。プラスチック材料は、これが参照数字370および372に見られる頂点に達するまで押し上げられる。332および334の円錐状外形は、角度「A31」および「A32」により示される角度で、微小支柱322の内部形状と集束する。微細ホール317も、「A33」および「A34」で集束する角度を持った形状を示し、これは、円錐状の壁面316および318と、微小支柱324の円筒状外形の間の集束角である。

#### 【0071】

面328と342との隔たりは長さ寸法「L35」によって与えられ、これが、型を開いたときに残される平坦な面の材料の厚さになる。微小ホールの垂直方向の寸法（図16で）は、寸法「L31」によって与えられ、これは、角質層を通して表皮内に貫入するよう十分に長い間質液と共に使用するときには、真皮全体を貫通するほど長くはないマイクロ針を作成することが好ましい。一方、他の



生物学的流体と共に使用するためには、マイクロ針の長さは真皮内を貫通するようにより長くなり、200～3000ミクロンの範囲であることが好ましい。

#### 【0072】

図17は、一般に参照数字380により示されるマイクロ針アレイを示す。図17では、2つのマイクロ針が382および384に示されている。これらのマイクロ針は長さ「L32」を有し、これは、理論的には、型に材料が適正に充填されたと仮定した場合に、図16の寸法L31とちょうど同じになるべきである。L32に関する好ましい距離は、50～200ミクロンの範囲である。

#### 【0073】

プラスチック材料330は、344、346、および348で示される平面ベース構造を有する。このベース構造の厚さは、寸法L35である。マイクロ針そのものは、左側のマイクロ針382に対しては350および352の円錐状の外壁を示し、右側のマイクロ針384に対しては354および356の円錐状の外壁を示す。各マイクロ針は、マイクロ針382に対しては円筒状の面360および362により示され、マイクロ針384に対しては364および366により示される、中空の内部を有する。これらの面は集束して、マイクロ針382に対しては370および372の点を、マイクロ針384に対しては374および376の点を形成する（図17に示される）。これらの壁面が集束する角度は、角度A31～A34によって示され、0度から45度の範囲になることが好ましい。

#### 【0074】

マイクロ針382の内径は、寸法D31によって与えられ、マイクロ針384に対しては寸法D32によって与えられる。これらの寸法は1～49ミクロンの範囲であることが好ましく、約10ミクロンであることがより好ましい。マイクロ針の中心線間の離隔距離はD33により与えられ、これは50～1000ミクロンの範囲であることが好ましく、100～200ミクロンの範囲であることがより好ましい。高さL32は50～3000ミクロンの範囲であることが好ましく、集束する角度A31～A34に応じ、円錐形のマイクロ針の底面の幅は、正確な使用の適用例に依存して変わる。好ましい一実施形態では、「D34」および「D35」により示されるこの底面の寸法は約20ミクロンになる。L35で示される

垂直方向の厚さは、おそらくはできる限り薄く作製することになるが、重要な基準は、実際に使用している間にマイクロ針アレイ380を互いに単一構造として保持するために、機械的に堅固であるよう十分厚いことである。この成形手順で使用されると考えられるほとんどのプラスチック材料に関し、寸法L35は、10ミクロンから2mmまでの範囲、またはそれよりも長くなる。

#### 【0075】

マイクロ針とそれに対応する平坦なベース面とがなす角度の関係は直角であることが好ましいが、正確に直角な90度である必要はない。このことは、図6のマイクロ針62、64、および平面30、32、34と、図11のマイクロ針182、184、および平面140、142、144と、図15のマイクロ針282、284、および平面244、246、248と、図15Aのマイクロ針292、294、および平面244、246、248と、図17のマイクロ針382、384、および平面344、346、348と、図21のマイクロ針470、および平面440、446を含めた本明細書に記述される全てのマイクロ針の実施形態に適用される。

#### 【0076】

本発明の原理から逸脱することなく、一列に並んだ中空マイクロ針を作成するには、プラスチックマイクロ針を形成する他の方法を利用できることが理解されよう。また、そのような成形手順では、本発明の原理から逸脱することなく、同様の形状およびサイズのより高い温度のダイを使用して鋳造することが可能な金属材料を含めた様々なタイプの材料を使用することも理解されよう。

#### 【0077】

さらに、本発明の原理から逸脱することなく、中空マイクロ針のアレイを構成するために、寸法および角度の関係の変形を利用できることが、さらに理解されよう。さらに、マイクロ針とそれらの平坦なベース面との間の角度の関係は精密に直角である必要はないが（しかし、その構成が好ましい）、本発明の原理から逸脱せずにいくらか変更があってもよいことが理解されよう。またマイクロ針も、互いに正確に平衡である必要はないが、そのような構成が好ましいことが理解されよう。

## 【0078】

所望であれば、本発明の原理から逸脱することなく、円筒形状以外の他のマイクロ針の形状を使用できることがさらに理解されよう。例えば中空マイクロ針の形状は、内部開口または外周のいずれかを、円形、楕円形、四角形、三角形、三日月形または他の弓形の経路、または、他の幾何構造を規定することができる。さらに、内部開口の形状は、外周の形状とは異なるものにすることができる。

## 【0079】

さらに、型にごくわずかな修正を加えることで、本発明の原理から逸脱することなく、本明細書に記述される成形技法を使用して中実マイクロ針のアレイを製作できることが理解されよう。そのような中実マイクロ針の外形は、円形、楕円形、四角形、三角形、三日月形または他の弓形の経路、星形または他のぎざぎざした周辺、または、別の幾何構造を規定することができる。

## 【0080】

次に図18を参照しながら微細製造（例えば半導体製作）技術の例を使用して、ドライエッチングされたマイクロ針を形成するための手順について述べる。参照数字400の単結晶シリコンウェーハから始め、両面研磨ウェーハを使用して、その外面の全面に酸化物層を成長させることが好ましい。図18では、このウェーハの断面を、基板410、上部酸化物層412、および下部酸化物層414として表す。どの単結晶シリコンウェーハでも十分であるが、以下に述べる理由で、結晶構造が100タイプであるウェーハを使用することが好ましい。110タイプのウェーハを使用することができるが、これはある特定のエッチングステップで異なる角度を生成しうる。

## 【0081】

図19に示される構造を作成するには、以下に述べるように、ある特定のプロセスステップを最初に行わなければならない。第1のステップは酸化物パターニングステップであり、これは上面だけ行って、上部酸化物層412の多くを除去する。使用されるパターンは、2つの同心円をそれぞれ含んだ複数の環状領域を作成し、その断面を図19の矩形416および418で表す。斜め方向から見ると、これらの環状の形をした機構は、図22の斜視図に参照数字416および

418で示されるような外観を有する。これらの環状酸化物パターンは、この基板410上に形成される複数のマイクロ針のアレイの位置付けの初期段階である。

#### 【0082】

次のステップは、低圧気相堆積ステップを使用して窒化ケイ素の層を堆積することであり、これは、基板410の上面と底面の両方に窒化ケイ素層を形成する。これは最上層420と、最下層422および424を生じさせる。このステップでは最下層422および424が連続する1つの層であるが、図19にはそのように示されていないことが理解されよう。これは、後のステップで、層422と424の間の基板の底面の一部をエッチングして除去するからである。

#### 【0083】

このプロセスの次は底面パターニング手順であり、この手順では、環416、418の下に、図19では直接見ることができない四角形のホールをパターニングする。底面パターニング手順によって配置された四角形のホールを、次に基板410の底面のみに適用されるKOHエッチングステップで使用する。このKOHエッチングステップは、図19の面432、430、および434に沿って見られるように、基板の底面に沿ってウィンドウを作成する。このウィンドウは、基板410の底面に沿って酸化物層414を分断し、2つのセグメント413および415に分割する（図19）。このウィンドウ（またはホール）は、窒化ケイ素層も2つのセグメント（図19）422および424に分断する。

#### 【0084】

好ましい100タイプのシリコン材料に起因して、面432および434に沿った、エッチングされたウィンドウの傾斜角度は54.7度である。タイプ110のシリコン材料を使用した場合、この傾斜は90度になる。これは優れているが、シリコン110タイプ材料よりも結晶質シリコン100タイプ材料は安価である。KOH時間エッチングステップが終了した後、シリコンウェーハは、図19に示すような外観を有する。

#### 【0085】

次の製作操作は、フォトリソマスクを使用して上部窒化物パターニング手順を行うことである。これは、416および418の上部酸化物の環に整合する

ようにフォトリジストマスクが配置された場所を除き、全ての上部窒化ケイ素層420を除去する。残っている上部窒化ケイ素は図20の参照数字426で示されるが、製作手順のこの段階では、その上面は、酸化物層416および418のレベルで、図20の水平寸法全体にわたって依然として平面である。

#### 【0086】

次の製作ステップは、基板410の上面で、深い反応性イオンエッチング（DRIE）操作を行うことであり、これは、窒化ケイ素層が依然として残っている位置、すなわち426の位置を除いて上部基板の比較的深い部分をエッチング除去する。このDRIE手順では、材料を約50～70ミクロン除去することが好ましい。それを行った後、残っているフォトリジストマスク材料を除去する。その結果、上部窒化ケイ素層426が露出する。

#### 【0087】

次の製作ステップは、現時点で外面に沿って露出しているむき出しのシリコン全てを酸化することである。これは、440、442、444、446、452、450、454のような図20の位置に二酸化ケイ素の層を形成する。426、423、および425の外部窒化ケイ素層は酸化されない。外部窒化ケイ素層423および425は、図19の層422および424と本質的に同じ構造であるが、二酸化ケイ素の層452および454はこれらの「パッド」423および425の上方に形成される。この酸化は、将来のDRIEマスキング手順に対してちょうど十分となるような最小限の量であることが好ましく、酸化される厚さは約5,000オングストロームであることが好ましい。製作手順のこの時点で、シリコンウェーハは、図20に示すような外観を有する。

#### 【0088】

製作手順の次のステップは最上部の窒化ケイ素層を除去することであり、これは、図20に見られる426の層を除去する。これは、純粋なシリコンがウェーハの上面の最も外側にある材料になるように、環のちょうど中心に円形領域を露出させる。それを行った後、深い反応性イオンエッチング操作を行って、図21の参照数字460で示されるスルーホールを作成する。このステップを行った後、スルーホール460の内壁として純粋なシリコンが露出する。したがって次の

ステップはウェーハ全体を酸化することであり、これは、スルーホール460の内径を巡って二酸化ケイ素の薄い円筒形の殻を配置し、この酸化された層は、図21の462および464に見られる。

#### 【0089】

これらのステップを実施した後、結果として、外形が「D41」であり、内径スルーホールが「D42」であるマイクロ針465が得られる。内径D42は、5～10ミクロンの範囲の距離を有することが好ましい。マイクロ針の高さは寸法「L41」で与えられ、50～200ミクロンの範囲の好ましい寸法を有する。図21では、基板410が、410Aおよび410Bの半分に分割されている。さらに、底部酸化物層450は、450Aおよび450Bの半分に分割されている。

#### 【0090】

水平面450Aおよび450Bと組み合わせて、傾斜面452および454により形成された底部チャンバは、一般に参照数字470により示される、窪んだ小さい貯蔵タンクまたはチャンバとして働く。このチャンバ470は、円筒状開口460を通して中空マイクロ針465に分与される、インスリンのような流体の貯蔵に使用することができる。図21の尺度では、このチャンバは、全体的な物理的容積がそれほど大きくなく、通常は、アレイ全体の各マイクロ針に対するそのようなチャンバの全てを相互接続して、共通の流体供給源を、これらのチャンバ470のそれぞれに流体を分与するのに使用することができるようにすることが好ましい。さらに、物理的により多くの体積の流体を分与することが必要になる可能性があり、ポンプのような圧力供給源を設けることが望ましくなる可能性がある。そのような状況では、マイクロ針465のようなマイクロ針アレイを構成するのに使用されるウェーハ上の各流体チャンバ470と連絡する外部貯蔵タンクを有することが好ましい。

#### 【0091】

図22は、基板410上のマイクロ針アレイを示し、これらのマイクロ針465のいくつかを拡大した状態も示す。各マイクロ針465は、垂直方向に円筒形状を示し、その外形はD41であり、416および418の環の形をした上面と、46

0のスルーホールを有する。各マイクロ針465は、基板410の平面440から外に延びている。

#### 【0092】

図22からわかるように、基板410は、流体物質を保持するための非常に大きい内容積を有するように、高さをさらに増大させて作製することができ、または基板そのものを、個々のマイクロ針465のチャンバ470に連絡する幾つかのタイプの流体開口を有する異なった材料上に取り付けることができる。

#### 【0093】

本発明の原理から逸脱することなく、シリコン以外の他の半導体基板を、図22に図示されるマイクロ針アレイの製作に使用できることが理解されよう。さらに、マイクロ針は、追加の強度を付与するために炭化ケイ素のような材料で被覆することができる。さらに、環状の上面を有する円筒形状以外の他のマイクロ針の形状を使用することができ、事実、望むならそのようなマイクロ針の上面は、本発明の原理から逸脱することなく、より鋭いエッジが作成されるように傾斜させることができる。

#### 【0094】

また、上記で論じた好ましい寸法は単に好ましいだけであり、本発明の原理から逸脱することなく、特定の化学流体化合物および特定の皮膚構造に適切な任意のマイクロ針の長さまたは直径を使用できることが理解されよう。先に論じたように、間質体液と共に使用する場合、マイクロ針は角質層を通して表皮内に貫入するが、真皮そのものに貫通しないことが好ましい。これは、そのようなマイクロ針が、典型的な場合200ミクロンよりも長くはないが、典型的な場合は少なくとも50ミクロンの長さでなければならないことを意味する。しかし、他の生物学的流体と共に使用する場合、有用な長さは200ミクロン～3mmの範囲であり、200～400ミクロンの範囲であることがより好ましい。当然ながら、化粧品への適用が望まれる場合、マイクロ針の長さは非常に短くすることができ、すなわち1ミクロン程度にまで短くすることができる。最後に、以下にさらに論じられる任意のサイズまたは形状の流体保持チャンバを薬剤送達システムで使用できることが理解されよう。さらに、体液サンプリングシステムでは、流体保持チャ

ンバが各マイクロ針465のスルーホール460に連絡することも好ましいと考えられる。

#### 【0095】

図23は、一般に参照数字500により示される中空マイクロ針アレイをベースとした電気泳動強化型体液センサを図示する。センサ500は、532で示されるように全体を通して垂直方向の開口を有する複数のマイクロ針530を含み、これはそれぞれ中空である。流体チャンバ510は、マイクロ針530のアレイの中空部分532に連絡する。当然ながら、受動拡散（例えば持効性）や瞬間注入、圧力、真空、または超音波のような、他の流体駆動機構も同様に使用することができる。

#### 【0096】

流体チャンバ510は、マイクロ針530に位置合わせされた開口を有する底部（図23）平面512と、左垂直壁514と、右垂直壁516で構成される。流体チャンバ510の最上部（または天井）は、個々の電極に分割された平面材料で構成される。中間電極525は流体センサの一部であり、流体チャンバ510内の電流または電圧の測定を可能にする。電極520および522は、中空マイクロ針530を通して皮膚から流体チャンバ510への流体の輸送を容易にする電気泳動電極として（すなわちアノードまたはカソードとして）働くように、電気的に互いに接続されている（そしてこれは、環状リングのような単一構造でありうる）。

#### 【0097】

流体チャンバ構造の高さは「L50」として示され、特定の適用例に対する十分な体積の流体を保持するのに十分大きい任意の適度な寸法でありうる。当然ながら、望むなら、流体チャンバ510をさらに大きい外部貯蔵器（図示せず）に接続することができ、特定の適用例で圧力または真空が望まれる場合はポンプを使用することさえできる。

#### 【0098】

層540は角質層を表し、層542は育成可能な表皮を表し、最大の層544は、神経および毛細血管を含んだ真皮を表す。



## 【0099】

マイクロ針530を角質層540および表皮542に適用することによって、角質層の電気抵抗が約50分の1に低下する。したがって、電気泳動（例えばイオン導入法）または電気浸透法中に加えられる電圧を大きく低下させることができ、それによって電力消費量が低下し、安全性が改善される。イオン導入法は、分子がより厚い真皮を通して体内に移動し、または体内から移動するのに必要な手段を提供する。マイクロ針と、電極520および522（例えばアノードとして働く）と離れて配置された電極（例えば図25に見られる電極アセンブリ505であり、例えばカソードとして働くもの）との間に加えられる電場を組み合わせ、角質層と、皮膚のより深い層の両方の浸透性の増加がもたらされる。

## 【0100】

角質層での輸送改善は、大部分がマイクロ針の穿孔によるものであるが、電気泳動は、表皮および真皮でより高い輸送率をもたらす。これは、小さいサイズの分子だけではなくより大きくより複雑な有用な分子にも当てはまる。

## 【0101】

体液サンプリングセンサ500は、例えば、血液のグルコースレベルについて連続的な非侵襲性の測定を行う際に使用することができる。グルコースを逆イオン導入法によって皮膚を通して抽出し、次いでその濃度を、生物電気化学的センサによって特徴付ける。このセンサは、ヒドロゲルおよびグルコースオキシダーゼで充たされたチャンバ510と、電極525を含む。グルコース分子は、印加された電位によって引き起こされたナトリウムイオンおよび塩化物イオンの流れによって、身体から移動される。ヒドロゲルパッド中のグルコース濃度の検出は、生物電気化学的センサによって行われる。

## 【0102】

図24に代替の実施形態550を示す。これは、マイクロ針580が中空ではなく中実である。流体が充填されたチャンバ560が提供され、これはまたグルコースオキシダーゼを満たしたヒドロゲルを含んでいる。チャンバ560は、個々のマイクロ針580の近くの開口であって、これらの開口が参照数字585で示されるものを有する底壁562で作製されている。チャンバ560は、側壁564

および566、ならびに電極570、572、および575も含む。

【0103】

電極575は、生物電気化学的センサの一部として構成される。電極570および572は、電気泳動電極として働き、離れて（皮膚に）付着された電極（例えば図26に見られる電極アセンブリ555）に流れる皮膚内を通る電流を生成するアノードまたはカソードのいずれかとして働く。

【0104】

図23のセンサ500の場合と同様に、流体の輸送率は、マイクロ針580の穿孔作用によってだけでなく、皮膚内に電流を引き起こす電場によっても高められる。グルコースをサンプリングする例では、グルコースはチャンバ560に付着され、その濃度が生物電気化学的センサによって測定される。

【0105】

流体チャンバ構造の高さは「L55」で示され、この高さは、特定の適用例で十分な体積の流体を保持するのに十分大きい任意の適度な寸法でよい。当然ながら、望むなら、流体チャンバ560をさらに大きい外部貯蔵器（図示せず）に接続することができ、特定の適用例で圧力または真空が望まれる場合はポンプを使用することさえできる。

【0106】

図25は、一般に参照数字505により示される、中空マイクロ針アレイをベースとした電気泳動電極アセンブリを図示する。電極アセンブリ505は複数のマイクロ針531を含み、533で示されるように、それぞれが中空であり、全体を通して垂直な開口を有する。流体チャンバ511は、マイクロ針531のアレイの中空部分533に連絡している。

【0107】

流体チャンバ511は、マイクロ針531に位置合わせされた開口を有する底部平面513と、左垂直壁515と、右垂直壁517で構成される。流体チャンバ511の最上部（または天井）は、平面電極材料526で作製されている。電極526は、基板経路（集積回路トレースやプリント回路箔のパスなど）またはワイヤ（やはり図25には図示せず）を通して低電流電圧源（図25には図示せず

）に電氣的に接続されることになる。

#### 【0108】

流体チャンバ511の高さは寸法「L52」によって与えられ、この高さは、例えば電極として働きながら電流の伝導を補助するように、十分な量のヒドロゲルを保持する任意の実用的なサイズのものでありうる。電極アセンブリ505では、チャンバ511内の流体は、電氣的に帯電されないことが好ましい。

#### 【0109】

図25からわかるように、中空マイクロ針531は角質層540を貫通し、育成可能な表皮542に貫入する。マイクロ針531は、真皮544をすっかり貫通するほど十分に長くないことが好ましい。

#### 【0110】

図26に代替の実施形態555を示す。これは、マイクロ針581は中空ではなく中実である。流体チャンバ561が設けられ、これにはヒドロゲル（電氣的に帯電していないもの）で充たされることが好ましい。チャンバ561は、個々のマイクロ針581の近くの開口であって、これらの開口が参照数字586で示されるものを有する底壁563で作製される。チャンバ561は、側壁565および567、ならびに上部（天井）電極576も含む。電極576は、例えば、電極アセンブリ555が図24に見られるセンサアセンブリ550のような体液センサと共に使用される状況であって、その電極570および572が例えばアノードとして働くことができる状況では、カソードとして働く。流体チャンバ561の高さ「L57」は、システムのそれぞれのアノードとカソードの間の電場を介して流体の流れを向上させる十分な体積のヒドロゲルを保持するのに十分に大きい任意の適度な寸法でよい。

#### 【0111】

図27は、ヒトの腕の一部および手590を、薬剤送達電極アセンブリ500および第2の電極アセンブリ505と共に示す。両方の電極は、中空マイクロ針530（図23に見られる）や中空マイクロ針531（図25に見られる）のような、これらの電極のマイクロ針を介してヒトである使用者の皮膚に付着されている。

#### 【0112】

電圧は、2つの電極アセンブリ500と505の間に加えられるので、一般に参照数字596で示される、それぞれワイヤ592またはワイヤ594を介して各電極に接続された低電流電源を使用することが好ましい。適切な電位を生成するのに必要な導電体および電源を提供するために、本発明の原理から逸脱することなく任意のタイプの物理的電気回路を使用できることが理解されよう。実際、電極アセンブリおよび配線は、付随の電源と共に全て、本明細書の図30および31に見られるようにまたはプリント回路板を使用して、基板内の単一の装置に含めることができる。

#### 【0113】

図28は、一般に参照数字600で示される中空マイクロ針アレイをベースとした、電気泳動強化型流体薬剤送達装置を図示する。薬剤送達装置600は、632で示されるようにそれぞれが全体を通して垂直な開口を有する中空の、複数のマイクロ針630を含む。流体チャンバ610は、マイクロ針630のアレイの中空部分632に連絡する。

#### 【0114】

流体チャンバ610は、マイクロ針630に位置合わせされた開口を有する底部（図28）平面612と、左垂直壁614と、右垂直壁616で構成される。流体チャンバ610の上部（天井）は、電極としての役目をする平面材料620で作製される。電極620は薬剤送達装置の一部であり、流体チャンバ610内に電流を誘導するのを可能にする。電極620および622は、中空マイクロ針630を通して流体チャンバ610から皮膚への流体の輸送を容易にする電気泳動電極として（すなわちアノードまたはカソードとして）働くように接続される。

#### 【0115】

流体チャンバ構造の高さは「L60」で示され、この高さは、特定の薬剤送達の適用例に十分な体積の流体を保持するのに十分大きい任意の適度な寸法でよい。当然ながら、望むなら、流体チャンバ510をさらに大きい外部貯蔵器（図示せず）に接続することができ、特定の適用例に圧力または真空が望まれる場合はポンプを使用することさえできる。

#### 【0116】

層540は角質層を表し、層542は育成可能な表皮を表し、最大の層544は、神経および毛細血管を含んだ真皮を表す。

#### 【0117】

マイクロ針630を角質層540および表皮542に適用することによって、角質層の電気抵抗は約50分の1に低下する。したがって電気泳動（例えばイオン導入）中に加えられる電圧を大きく低減することができ、それによって、電力消費量を低下させ、安全性を改善することができる。イオン導入法は、分子がより厚い真皮を通して体内に、または体内から移動するのに必要な手段を提供する。マイクロ針と、電極620および622（例えばアノードとして働く）と使用者の皮膚の他の場所に付着された別の電極（例えばカソードとして働く電極アセンブリ505）との間に加えられる電場を組み合わせることによって、角質層と、皮膚のより深い層の両方の浸透性の増加がもたらされる。角質層での輸送の改善の大部分はマイクロ針の穿孔に起因するが、電気泳動は、表皮および真皮でより高い輸送率をもたらす。これは、小さいサイズの分子だけではなくより大きくより複雑な有用な分子にも当てはまる。

#### 【0118】

薬剤送達装置600は、流体薬剤を皮膚を通して体内に連続的に送達することができる連続的非侵襲性医療装置に使用することができる。例えばインスリンは、マイクロ針531を介して角質層540および表皮542を通り、さらにインスリンが毛細血管（図示せず）に吸収される場所である真皮544へと入って、血流に送達することができる。

#### 【0119】

図29に代替の実施形態650を図示する。これは、マイクロ針680が中空ではなく中実である。流体で充たされたチャンバ660が設けられ、これはまたヒドロゲルを含む。チャンバ660は、個々のマイクロ針680の近くの開口であって、これらの開口が参照数字685で示されるものを有する底壁662で作製される。チャンバ660は、側壁664および666、ならびに電極670、672、および675も含む。

#### 【0120】

電極675は、生物電気化学的センサの一部として構成される。電極670および672は、使用者の皮膚のいずれかの場所に配置された別の電極アセンブリ（図26に見られる電極アセンブリ655など）と共に皮膚内に電流を生成するアノードまたはカソードとして働く電気泳動電極として働く。

#### 【0121】

図28の薬剤送達装置600の場合と同様に、流体の輸送率は、マイクロ針680の穿孔作用だけではなく、皮膚内に電流を引き起こす電場によっても高められる。インスリンを分与する例では、インスリンはチャンバ660から追い出され、したがってマイクロ針680の近くの開口685を通して流出し、次いで使用者の皮膚に入る。

#### 【0122】

流体チャンバ構造の高さは、「L65」で示され、この高さは、特定の適用例に十分な体積の流体を保持するのに十分大きい任意の適度な寸法でよい。当然ながら、望むなら、流体チャンバ660をさらに大きい外部貯蔵器（図示せず）に接続することができ、特定の適用例で圧力または真空が望まれる場合にはポンプを使用することさえできる。

#### 【0123】

図30は、一般に参照数字700で示される閉ループ薬剤送達システムを図示する。この閉ループシステム700は、一般に参照数字500および505で示され、それぞれが流体サンプリング用のマイクロ針のアレイを含んでいる、1対の電気泳動パッドを含む。パッド500はセンサアセンブリ（図23に関して上記で述べたように）を含み、パッド505は電極アセンブリ（図25に関して上記で述べたように）を含む。

#### 【0124】

閉ループシステム700は、一般に参照数字600および605で示され、それぞれが薬剤送達用のマイクロ針のアレイを含んでいる、1対の電気泳動パッドも含む。パッド600は薬剤送達装置（図28に関して上記で述べたように）を含み、パッド505は電極アセンブリ（図25に関して上記で述べたように）を含む。当然ながら、中実マイクロ針を有する電気泳動パッドを代わりに使用すること

ができ、その場合、例えばパッド500および600（中空マイクロ針を有する）をパッド550および650（中実マイクロ針を有する）に置き換え、パッド505（中空マイクロ針を有する）をパッド555（中実マイクロ針を有する）に置き換えることができる。

#### 【0125】

パッド500および600は、固いか、またはいくらか軟質の材料で作製することができる基板710に取り付ける。基板710内には、パッド600のマイクロ針を通して分与されることになる流体を保持する貯蔵器712（基板710内に）が存在することが好ましい。貯蔵器712は、流体薬剤の供給源に接続された多数のチャンバ610のような、個々の「小さい」チャンバで構成することができる。

#### 【0126】

貯蔵器712は、基板710内に完全に含まれることが好ましく、図31のこの視点からは見ることはできないことが理解されよう。しかし代替例として、流体チャネル（730の軟質チューブなど）を基板710内に接続することができ、ポンプ（図示せず）を使用して更なる量の流体を提供し、流体圧力を使用して、パッド600のマイクロ針を通して分与することができる。

#### 【0127】

図31は、閉ループシステム700の反対側を示す。基板710の上面（この図で）には、制御器720が取り付けられている。制御器720は、数値計算および論理演算を実行することができる中央処理装置を含むタイプのマイクロチップを含むことが好ましい。ソフトウェアの命令を逐次様式で（または並列で）実行するマイクロプロセッサが十分であろう。マイクロコントローラ集積回路も十分であり、またはマイクロプロセッサ回路を含むASICも十分であろう。

#### 【0128】

制御器720に隣接してバッテリーを備えた電気泳動電源があり、この組合せを一般に参照数字722で示す。さらに、730のように、基板表面にはビジュアルインジケータを配置することができる。このビジュアルインジケータは、グルコース濃度や他の体液パラメータのような、注目の量の直接の読みを与える。ビ

ジュアルインジケータは、数字を含めた英数字を表示することができる液晶ディスプレイを含むことが好ましい。

#### 【0129】

パッド600上に据え付けられたような、流体圧力を生成するポンプシステムを中空マイクロ針を通して流体薬剤を体内に分与するために使用することができるが、多くの場合、マイクロ針を通して薬剤の送達を向上させるには電気泳動法を使用することが好ましい。上に論じたように、マイクロ針を適用することによって、角質層の電気抵抗が50分の1に低下され、したがって電気泳動を容易にするのに必要な電圧が大きく低下でき、安全性が改善され、必要とされる電力消費量がより一層低減される。電気泳動を使用することによって、流体薬剤を構成する分子はより厚い真皮を通して身体にまたは身体から移動し、両方の輸送強化方法の組合せによって、角質層と皮膚のより深い層の両方の浸透性の増加をもたらす。角質層の輸送の改善は、大部分がマイクロ針の穿孔に起因するが、電気泳動は、表皮および真皮でのより高い輸送率をもたらす。

#### 【0130】

閉ループ薬剤送達システムおよび流体サンプリングシステム700は、逆イオン導入法を介して皮膚を通してグルコースを抽出し、その濃度を生物電気化学的センサ（制御器720と共にヒドロゲルチャンバ510およびセンサ電極525で構成されたセンサなど）により測定することによって、血液のグルコースレベルの連続的非侵襲性測定に使用することができる。マイクロ針を含むヒドロゲルパッド（すなわちパッド500）は逆イオン導入法を向上させて、電極520および522を介して印加された電位により引き起こされたナトリウムイオンおよび塩化物イオンの流れによって体内からグルコース分子を移動させる。グルコース濃度をヒドロゲルパッド500内で測定したら、例えば適正な量のインスリンを、閉ループシステム700の一部を構成する他の対のパッド600を通して分与することができる。

#### 【0131】

上で論じたように、薬剤送達は、2つのマイクロ針アレイ電極間に電位を印加することによって行われる。電極の一方はイオン化された薬剤（インスリンなど）



が充填され、帯電した薬剤分子が電位によって体内に移動する。制御器720は、任意の特定の時間でマイクロ針アレイ600を通してどのくらいの薬剤を分与することになるかを決定し、それによって、閉ループシステム700を「スマート」な薬剤送達システムにする。

#### 【0132】

このスマートな薬剤送達システムは、糖尿病患者用の人工臓器として、携帯用ホルモン療法装置として、連続的に外来患者に化学療法を行うための携帯用システムとして、部位特異性の鎮痛薬パッチとして、一時的および／または速度調節型のニコチンパッチとして、または多くの他のタイプの薬剤用に使用することができる。このようなシステムは、使い捨て可能なデザインとして、または再充填可能なデザインとして作製することができる。

#### 【0133】

閉ループシステム700は、連続的に調節しながら外来患者に治療を行うための無痛で便利な経皮薬剤送達システムとして、連続的にプログラミングされた外来患者の体液を監視するための無痛で便利な体液サンプリングシステムとして、高速経皮薬剤送達システムとして、または高精度経皮体液サンプリングシステムとしての適用例を含む、多くの適用例で使用することが理解されよう。より具体的には、本発明の閉ループシステム700は、外来患者の血液のグルコースレベルを監視するための携帯用高精度無痛センサとして、連続的または速度調節をしながら外来患者に化学療法を行うための携帯用システムとして、一時的および速度調節型のニコチンパッチとして、部位特異性調節型鎮痛薬パッチとして、外部付着型の人工臓器として、外部付着型の人工内分泌腺として、温度調節型の解熱パッチとして、心拍数調節型ニトログリセリン高速経皮パッチとして、一時調節型のホルモン高速経皮パッチとして、勃起障害治療用高速経皮パッチとして、連続的で正確な血液分析システムとして使用することができる。本発明の閉ループシステム700の別の用法は、以下の薬剤および治療薬、例えば、中枢神経系治療薬、精神賦活薬、トランキライザー、鎮痙薬、筋弛緩薬およびパーキンソン病治療薬、禁煙薬、鎮痛薬、解熱薬および抗炎症薬、鎮痙薬および抗潰瘍薬、抗菌薬、抗マラリア薬、交感神経作用パッチ、駆虫薬、新生物性薬、栄養剤、ビタ

ミンを、外来患者に送達するための携帯用薬剤送達システムを形成することである。

【0134】

閉ループシステム700を構成するために、かつ個々の体液サンプリングセンサおよび個々の薬剤送達システムを構成するために、上記に開示したもの以外の様々な材料を使用できることが理解されよう。そのような他の材料には、ダイヤモンド、生体適合性金属、セラミックス、ポリマー、およびPYREX（登録商標）も含めたポリマー複合体を含めることができる。本発明の電気泳動／マイクロ針強化型経皮輸送方法は、個々の細胞への高速薬剤送達を実現するために、超音波および電気穿孔法と組み合わせることもできることがさらに理解されよう。

【0135】

個々のマイクロ針の長さは、無痛で出血の無い薬剤分与システム、または反対方向の流体の流れを使用した無痛で出血の無い体液サンプリングシステムを提供する際に、はるかに重要なものであることがさらに理解されよう。上記で論じた寸法が好ましく、論じた範囲はヒトの皮膚に対して標準的なものであるが、本発明のマイクロ針アレイは、任意の他の形態の生きている（または死んでさえいる）生物または生体の皮膚に使用することができ、その好ましい寸法は、本発明の原理から逸脱することなく、全てヒトの皮膚で使用したものと同じ寸法に比べて全く異なってもよいことがさらに理解されよう。

【0136】

型およびダイに使用された化学品および材料は、本発明の原理から逸脱することなく、上記で論じたものと全く異なるものであってよいことがさらに理解されよう。さらに、上記で論じた微細製造のエッチングおよび成層操作で使用される化学品は、本発明の原理から逸脱することなく、上記で論じたものと全く異なってもよいことが理解されよう。

【0137】

図32は、一般に参照数字800により示される、中空マイクロ針の別の代替の実施形態を示す。マイクロ針800の本体は、802のその外面によって示されるように、略円筒形状である。略円形の開口は、内部を流体が通過することができ

るホールを806に作成する。この円筒形状は、マイクロ針800の長さ全体を通して維持されることが好ましく、したがってその底部の輪郭も、810で示すように略円形に維持される。当然ながら、本発明の原理から逸脱することなく、例えばその断面が楕円形状である（円形以外）もののような、この形状に少し変更を加えたものを利用することができる。

#### 【0138】

この略円筒の形状は、808で示される外壁からわかるように、最上部でも維持されることが好ましい。804で示される上面は、開口806が円形である状況では1対の同心円の形を有する。マイクロ針800の、810で示される底部は、805に略平面を有するベース要素に接している。構成の好ましい態様では、マイクロ針800および面805は一体型の構成であり、すなわち単一の材料片で形成される。この単一の材料片は、成形されたプラスチック若しくは同様の材料、または、鋳造金属若しくは同様の材料であることが好ましい。当然ながら、複合材料も利用することができる。

#### 【0139】

マイクロ針800の形状の1つの主要な利点とは、820および830で示される1対の鋭い刃状突出部を有することであり、これが皮膚の外表面（すなわち角質層）への貫通を助け、その結果、このようなマイクロ針800のアレイを使用するときには加えられるべき力がより少なくて済む。各刃状突出部またはブレード820、830は、マイクロ針800の上面から見たときに概ね三角形の断面形状を有する（図33参照）。三角形の正確な形状は、ブレード820、830のそれぞれの強度要件と、マイクロ針800を構成するのに使用される材料と、特定の使用適用例で許容される皮膚に与えられる損傷の量に依存する。好ましい断面形状は、 $1^{\circ}$  から  $45^{\circ}$  の間の範囲の底角を有する二等辺三角形である。当然ながら、本発明の原理から逸脱することなく、真っ直ぐな壁面の代わりに丸みの付いた輪郭を、ブレード面に使用することができる。

#### 【0140】

例示されるブレード820は、822に上部の略三角面を有し、その側壁の1つは、図32に見られるように平面824で表される。同様の平面壁が反対側の

836にあり（図33参照）、これら2つの平面壁824、826の接合部が、参照数字828で示すように概ね鋭いエッジを形成する。

【0141】

第2の突出部またはブレード830は、834および836で示される2つの略平面側壁で同様に形成され（図33参照）、これらも、838で示される概ね鋭いエッジで接合している。ブレード830の上面は、例示される実施形態では、略三角形を有するように832に図示されている。

【0142】

本発明の原理から逸脱することなく、2つより少ないかまたは2つより多い鋭いプレート突出部を、図32のマイクロ針800で利用できることが理解されるが、2枚のブレード820および830が最適なデザインである。

【0143】

図33に示すように、開口806の内径は参照数字842で図示され、マイクロ針800の外径は参照数字840で図示される。マイクロ針800の外径のサイズは、皮膚に対するその貫通能力に関して非常に重要であるが、一方、内径842は、そのことについてはそれほど重要ではない。しかし内径842は、その内部を通過する流体の所望の分子を容易に通過させるように、十分大きくなければならない。

【0144】

図34は、一般に参照数字850により示される同様の中空マイクロ針を示す。この代替実施形態のマイクロ針850はまた、870および880で2枚の長手方向のブレード構造を含み、さらに855のそのベース要素の下面から854のその上面までその長さのほぼ全体を通して略円筒形状である。マイクロ針850が円筒形状の状態では、856の開口も概ね円形である。当然ながら、マイクロ針850の全体的な外形および開口856の内部形状は、本発明の原理から逸脱することなくいくらか非円形（楕円など）でよい。

【0145】

図34では、マイクロ針850を、成形されたプラスチックまたは鑄造金属材料で構成することができるが、この特定の代表例では、マイクロ針850を、半導体

製作技術を使用して構成する。第1のブレード870は、874に略平面の側壁を有し、図34には示されない同様の側壁と共に、878の概ね鋭いエッジを形成する。このブレード構造870の断面の輪郭は、872で略二等辺三角形形状を有するように見えるが、本発明の原理から逸脱することなくより丸みの付いた側壁を利用することができる。図34では、この鋭いエッジ878は、マイクロ針ベース構造の下面855までずっと続いておらず、代わりに862で示すように、ブレード構造が中断する点に至るまで続いている。これは、半導体製作技術を使用するマイクロ針構造のより大きな生産性をもたらすために利用することができるか、またはマイクロ針850の底部領域付近（例えば側壁領域864）でより大きい機械的強度を有する構造を作成するために利用することができる。このタイプの形状をマイクロ針850の構造に使用する場合、マイクロ針の外径は、平坦な下面855とに接合するように860で示される形を有する。860のこの形状は概ね半円形でよいが、より大きい機械的強度が得られるように、マイクロ針850の上面854付近の外径よりも大きい直径であってもよい。

#### 【0146】

第2のブレード880は、882に同様の上部輪郭を有し、888に同様の鋭いエッジを有する。第2のブレード880の底部付近の側壁構造を図34で見ることはできないが、864の底部側壁の形状から推測することができる。

#### 【0147】

本発明の原理から逸脱することなく、図32および34に示すマイクロ針構造の形状の他の変形例を使用することができる。主な目的は、ヒトの皮膚の角質層（または他のタイプの動物、または植物の表皮も）を貫通することができる機械的に堅固な構造を作成することであり、鋭い長手方向のブレード構造は、これらの側部ブレードを持たない中空マイクロ針を越える大きな改善であり、薬剤の皮膚を通した浸透を高める。図32および34に示すマイクロ針構造体は、本発明の原理から逸脱することなく、任意の材料でかつ任意のタイプの製作技術によって構成できることが理解されよう。

#### 【0148】

図32および34に示す中空マイクロ針の別の変形例は、概して平らではない上

面を有するが、代わりに、ミクロ構造の側面の一方から見たときに弓形または放物線状の上面を有するものであることが考えられる。このタイプの構造体は、機械加工することができるか、または以下に論じる図57Aおよび57Bに示すように、成形品の取出し中に生成することができる。

#### 【0149】

図35および36に代替の中実ミクロ針の形状を示すが、中実ミクロ針は、その輪郭が概ね星形である。その上面から見ると（図36参照）、中実ミクロ針900は、略3点星形であり、910、920、および930の3枚の長手方向のブレードを有する。これらの星形ブレードのそれぞれの上面を914、924、および934で図示し、図35および36からわかるように、これらの上面の大部分は、形状が概ね三角形である。好ましい形状は二等辺三角形のものであり、その三角形の底角は $1 \sim 45^\circ$ の範囲内である。当然ながら、ミクロ針900を角質層に挿入するとき、この底角が小さくなるほど皮膚損傷の生じる量は少なくなる。

#### 【0150】

各ブレード910、920、および930は、912、913、922、923、932、および933に、1対の略平面の側壁を有する（しかしこれらの側壁は、望むならその輪郭がいくらか湾曲するものでよい）。これらの側壁は集束して、918、928、および938に、それぞれ概ね鋭い先端を形成する。図35の例示的な実施形態では、ミクロ針900の星形の輪郭が、914、924、および934のその上面から916、926、および936のその底縁に下るまで続き、そこでミクロ針構造体は、905のその上部平面ベース構造に接合する。当然ながら、角質層を通して皮膚に貫通させる限り、最も上方にある面はたいいていの場合重要なポイントであり、ブレード910、920、および930の精密な形状は、本発明の原理から逸脱することなく、ミクロ針900の長手方向の長さに沿っていくらか変更することができる。この形状の主な利点は、断面積が小さいので皮膚への容易な挿入が可能であるが、それでも表面積が大きいので皮膚内への高速の積極的な貫通がもたらされることである。

#### 【0151】

マイクロ針900は中実であるので、液体を皮膚内に分与するか、または液体を皮膚からサンプリングする場合、1組の開口を、908で示されるベース要素または基板内に設ける。図36に示すように、各対の突出部またはブレードに沿って単一の開口を配置することが好ましく、この場合、開口940、942、および944を、ブレード910～920、920～930、および930～910の間にそれぞれ設けることが好ましい。当然ながら、本発明の原理から逸脱することなく、異なるサイズのホールおよび異なるホールの位置、ならびに、それに関していえば、異なる数のホールを中実マイクロ針900に利用することができる。

#### 【0152】

マイクロ針900は、事実上、ヒトの皮膚（または他の動物の皮膚または植物の表皮）に生体適合性のある任意の材料で構成することができる。これには、成形されたプラスチック若しくは鋳造金属、または、おそらくは半導体およびプラスチック製作技術を使用して製造されたシリコン若しくは二酸化ケイ素構造体が含まれる。914、924、および934の上面は概ね平面であるように例示されているが、これは十分容易に変更され、マイクロ針900の中央部分を、3枚のブレードの、それらの上縁918、928、および938の点よりもいくらか低くすることができる。このような構成は、図57Bに示す中空マイクロ針1420と同様の側部外観を有する。

#### 【0153】

マイクロ針900のもののような中実マイクロ針を作成するために、本発明の原理から逸脱することなく、3枚よりも少ないかまたは3枚よりも多いブレードを構成できることが理解されよう。1つまたは2つの鋭いエッジを有する単一のブレードのデザインでも使用することができる。3枚のブレードが付いた中実マイクロ針900が最適なデザインのものであるが、確かに、4枚のブレードが付いたデザインも製造し使用することができ、概ね良好な結果をもたらす。4枚ブレード付きのデザインでは、各対のブレードが、対応するスルーホールを中実マイクロ針の底部の下の基板に有することが好ましいと考えられるが、そのようなホールは各対のブレードの間に必ずしも必要ではない。ホール940、942、および9

44のような各スルーホールのサイズは設計者次第であるが、その内径は、有用な分子がそこを通過できるように十分大きいものであるべきである。

#### 【0154】

マイクロ針のアレイの別の非常に重要な属性は、それらの基板またはベース構造上のマイクロ針の配置に関するマイクロ針間の離隔距離である。一方では、基板の所与の面積当たりのマイクロ針が多くなるほど、マイクロ針内を輸送される流体の「経皮フラックス」（経皮流）の量が多くなる（すなわち中空マイクロ針の場合）。他方では、マイクロ針間の空間の空き具合が密になるほど、皮膚の弾性特性および機械的強度に因り、マイクロ針は実際に皮膚の角質層を貫通する見込みが少なくなることが明らかとなった。したがって、有用な装置にとって非常に重要である、マイクロ針間の隔たりを指示する二分法が存在する。

#### 【0155】

図37～42は、図15、図22、図25および28に示したもののような環状中空マイクロ針に関するマイクロ針の長さ、マイクロ針の外径、およびマイクロ針の隔たりの影響を示す表データを提供する。上記のように、これらの図に示されるマイクロ針は中空であり、内部円筒状開口を有するが、それらの外面または先端に沿って任意のタイプのブレード構造を有することに関しては、刃状でも、鋭利になっているものでもない。さらに、図37～42の表データは、六角形の構成に配列されたマイクロ針に関するものである。これら図37～42の全ての寸法は、ミクロン（すなわちマイクロメートル）である。各チャートは、30～300ミクロンの範囲にある様々なマイクロ針の長さを表す10行と、10～100ミクロンの範囲にあるマイクロ針の外径を示す10列を示す。各チャートは異なる離隔距離に対するものであり、50ミクロンから始まって、次いで300ミクロンの隔たりを示す最終の図42のチャートまで50ミクロンずつ増えていく。

#### 【0156】

表の「Y」の記載項目は、マイクロ針が皮膚を貫通する状態を表す。表の記載項目「n」は、マイクロ針が皮膚貫通しない構成を表す。最後に、「ダイヤモンド」形状は、マイクロ針が可能性としては皮膚を貫通するが、貫通が行われるか確かではない表の記載項目を表す。



## 【0157】

各表には破線（図37の線1002など）が含まれるが、これは、この線の下  
の表の記載項目が皮膚を貫通しそうであることを大まかに示すのに対し、この線  
の上の表の記載項目が皮膚を貫通しそうにないことを大まかに示している。これ  
らの線は、ある程度まで近似したものを表しており、このデータを利用するとき  
は、少なくともプラスマイナス10%の許容度を考慮するべきである。ある状況  
の下では、この許容度はプラスマイナス20%のようにより大きいものであるべ  
きである。

## 【0158】

様々なチャートにおいて、この線は、図37では1002で、図38では10  
04で、図39では1006で、図40では1008で、図41では1010で  
、図42では1012で示す。これらの線のそれぞれは方程式で近似的に定義す  
ることができる。この方程式では、変数は、「L」で表されるミクロ針の長さお  
よび変数「D」によって表される外径である。これらの方程式では、全ての寸法  
はミクロンである。図37で、方程式は $L = 9D + 120$ であり、図38での方  
程式は $L = 5D + 50$ であり、図39での方程式は $L = 2.77D + 72.3$   
であり、図40での方程式は $L = 1.54D + 59.2$ であり、図41での方程式  
は $L = 0.856D + 124$ であり、図42での方程式は $L = 0.47D + 133$   
である。

## 【0159】

図43～48は更なる表データを提供し、今回は、図32～34に示したもの  
のような刃状または「鋭い」中空ミクロ針に関するものである。これらの刃状ミ  
クロ針も、全体的な形状が円形または円筒形であるが、上述のように、皮膚の角  
質層への貫通を助けるために比較的鋭いエッジを有する2枚の長手方向のブレ  
ードを含んでいる。図37～42の表と比べるとわかるように、皮膚の貫通は、こ  
の刃状ミクロ針を使用することでより容易に実現される。上述のように、「刃状  
」ミクロ針は、その先端が0.5ミクロンに等しいかまたは0.5未満の半径を  
有するものである。

## 【0160】

先のように、表の記載項目「Y」は貫通が行われることを示し、表の記載項目「n」は貫通が行われないことを示し、表の記載項目の、ダイヤモンド形状の記号は、皮膚の貫通が行われる可能性があるが確かではないことを示す。破線が図43～48に引かれており、その破線の上の記載項目では皮膚の貫通が首尾よく行われませんが、一方、その破線の下に記載項目ではそのような貫通が首尾よく行われる可能性があることを示している。これらの線は、図43の場合は参照数字1022で、図44の場合は1024で、図45の場合は1026で、図46の場合は1028で、図47の場合は1030で、図48の場合は1032で示される。

#### 【0161】

これらの線に関する同様の方程式をこのデータから決定することができ、この場合も再度、変数Lはマイクロ針の長さに等しく、変数Dはマイクロ針の外径に等しい。図43では近似方程式は $L = 9D + 30$ であり、図44では方程式は $L = 5D$ であり、図45では方程式は $L = 2.77D + 11.5$ であり、図46では方程式は $L = 1.54D + 56$ であり、図47では方程式は $L = 0.856D + 64.4$ であり、図48では方程式は $L = 0.47D + 96.5$ である。

#### 【0162】

マイクロ針間の隔たりが大きくなるほど、マイクロ針の任意の所与の長さで皮膚を貫通し易くなることが、図37～48の表データから容易にわかる。マイクロ針アレイで使用するために20ミクロンの外径を有する比較的小さいマイクロ針が望まれる場合、表データは、マイクロ針は長さが少なくとも100ミクロンであり、250ミクロンまたは300ミクロンの離隔距離であるべきことを示している（図41および42参照）。一方、（図32のように）エッジを含む同じ20ミクロンの外径のマイクロ針は、少なくとも60ミクロンの針の長さで、かつ150ミクロンまたは200ミクロンの隔たりで、皮膚を貫通し易くなる。これは、マイクロ針アレイが取り付けられている基板の単位面積当たりのマイクロ針の密度の明らかな改善であり、それによって、皮膚を通して送達されるかまたは抽出される材料の量を劇的に増加させることが可能になる。

#### 【0163】

マイクロ針の密度は、皮膚の角質層を通して流体を分与する際の、または流体をサンプリングする際の重要なファクターである。これは、図49のグラフに明らかに示されており、このグラフでX軸はマイクロ針の隔たりをミクロンで表し、Y軸は、ナイアシンアミド溶液のような活性流体の経皮フラックスを、24時間当たり1平方センチメートル当たりのマイクログラムの単位で表している。

#### 【0164】

図49の基線または基準線は、「無損傷の皮膚」線1044によって表され、これは本質的に、いかなるマイクロ針もない正常な皮膚の経皮フラックス速度であり、上記の単位では24時間につき1平方センチメートル当たり5マイクログラムである。この基線1044はまた、正常な経皮フラックス速度の「1×」倍であるとして示されている。ヒトの皮膚の角質層が除去された場合、経皮フラックス速度は24倍に増加し、これを線1042により表す。この線は、経皮フラックス流量が24時間につき、1平方センチメートル当たり約120マイクログラムであることを示している。この線は図49で「24×」としても示される。

#### 【0165】

マイクロ針を使用する場合、流量は1040で示す曲線（より正確にはセグメントに分けられた線）のように可変的であり、100ミクロンの隔たりでは、無損傷の皮膚の流量1×に比べて46倍（46×）の流量がもたらされる。この流量は、マイクロ針の隔たりが増加するにつれて自然に減少するが、それはマイクロ針の密度が離隔距離の平方根に比例するからである。例えばマイクロ針の隔たりが400ミクロンでは、経皮フラックス速度は無損傷の皮膚の流量（1×）のわずか5倍（5×）である。

#### 【0166】

図49では、マイクロ針が、X軸に沿って挙げられた隔たりで皮膚を貫通するのに十分な長さであり、かつ十分な形状を有するものと仮定している。そうでない場合は、経皮フラックス速度が著しく低下することになる。しかし、実際に角質層を貫通しないどのようなマイクロ針を使用しても、若干の量の窪みや裂け目が皮膚に生じ易くなり、これは幾らかの経皮フラックス速度の増加をもたらす。例えば、外径が40ミクロンで長さが50ミクロンのマイクロ針を有するマイクロ針アレ

イが提供される場合、マイクロ針の貫通は、事実上どの隔たりでも非常に多くの場所で生じることはおそくないであろう。しかし依然として、薬剤または水中のナイアシンアミドのような溶液の、4倍（すなわち4×）の経皮フラックスの増加をもたらすのに十分な窪みおよび裂け目が皮膚にある。図49の結果を実現するには、マイクロ針の長さは100ミクロンであり、その外径は20ミクロンであった。約170～175ミクロンのマイクロ針の隔たりが、皮膚の角質層の除去の場合と同等の結果を提供することが、図49からわかる。

#### 【0167】

ヒトの皮膚の受動拡散モデルおよびマイクロ針構造を利用することにより、本発明者らは図50のチャートも提供する。図50のX軸は、マイクロ針の長さをミクロンで表し、一方Y軸は、活性溶液の経皮フラックスを、24時間にわたる期間についての1平方センチメートル当たりのマイクログラム数で表す。グラフ上の曲線は、ナイアシンアミドの5%水溶液に関して図示している。

#### 【0168】

1052の下側の曲線は、針が六角形のパターンで、200ミクロンの隔たりを有しているマイクロ針アレイを表す。1050の上側の曲線は、マイクロ針が六角形のパターンで、100ミクロンの隔たりを有しているマイクロ針アレイを表す。非常に有用な経皮フラックス速度は、100～110ミクロンの針の長さ、および20ミクロンの外径の、隔たりが200ミクロンであるマイクロ針アレイにより得ることができる。この範囲のマイクロ針の長さおよび外径は、マイクロ針の貫通が皮膚で起こるか否かを示す線1028の小さい許容範囲内にあることが、図46からわかる。図46のこのデータの表は、上述の刃状中空マイクロ針を表す。

#### 【0169】

図51は、マイクロ針の用法の別の指標を提供する。X軸は、マイクロ針の長さをミクロンで表し、一方Y軸は、ナイアシンアミドの水溶液を使用した経皮フラックス対マイクロ針アレイを使用したときの皮膚損傷の比である。経皮フラックス対皮膚損傷の名目上の数字は、Y軸に沿った値1で与えられる。1060で示される上側の曲線は、マイクロ針が200ミクロンの隔たりを有するときの比を図示する。1062で示される下側の曲線は、わずか100ミクロンの隔たりを有する

同様のマイクロ針アレイを示す。経皮フラックスは、典型的には、マイクロ針の隔たりがより小さくなるとさらに大きくなるが、皮膚損傷も大きくなる。曲線1060および1062からわかるように、マイクロ針の長さが100ミクロンを超えると、経皮フラックス対皮膚損傷の比はかなり急激に増加する傾向がある。図51のデータに関し、マイクロ針の外径は20ミクロンであった。

#### 【0170】

図52は、マイクロ針を使用した流体の受動拡散に関する情報を、経皮流を増加させるための圧力下でマイクロ針を使用した場合と比べて表した別のグラフである。X軸は、圧力、すなわち1平方センチメートル当たりのg数の単位である。Y軸は、24時間にわたる期間についての1平方センチメートル当たりのマイクログラム数での活性溶液の経皮フラックスであり、このチャートの値はナイアシンアミドの5%溶液に対するものである。さらに、このチャートの結果は、長さ100ミクロン、外径20ミクロン、および隔たり200ミクロンのマイクロ針を使用して得られた。

#### 【0171】

無損傷の皮膚に関し、1076で示される最も低い水平線は、皮膚に対する溶液の経皮フラックスが比較的低いことを示している。皮膚の角質層が除去された場合、この経皮フラックスは、1072のより高い水平線まで大きく増加する。1074の別の水平線は、受動拡散の下でマイクロ針を使用した経皮フラックス速度を示す。

#### 【0172】

圧力を加えた場合、流速はその圧力変化に従って変化する。これは傾斜した線1070によって示される。これからわかるように、圧力が3桁増大すると、経皮フラックスの流量もほぼ3桁増大する。

#### 【0173】

上記情報に基づき、環状マイクロ針（「鋭い」エッジがない）の外径は20～100ミクロンの範囲であることが好ましく、約20～50ミクロンであることがより好ましい。さらに、間質液と共に使用するマイクロ針の高さ（または長さ）は50～200ミクロンの範囲であることが好ましく、約100～150ミクロン

がより好ましく、他の生物学的流体と共に使用する場合、好ましい長さは200ミクロン～3mmの範囲であり、200～400ミクロンがより好ましい。最後に、アレイのマイクロ針間の隔たりは100～300ミクロンの範囲であることが好ましく、約100～200ミクロンであることがより好ましい。当然ながら、マイクロ針の長さおよび離隔距離が50ミクロン程度に小さい場合であっても、または1000ミクロン程度に大きい場合であっても、上記列挙した範囲以外の寸法が依然としてやや有用である。

#### 【0174】

エッジを有する中空環状マイクロ針（例えば図32のマイクロ針800を参照）では、外径が20～100ミクロンの範囲であることが好ましく、20～50ミクロンの範囲であることがより好ましい。間質液と共に使用する場合、その長さは50～200ミクロンの範囲であることが好ましく、80～150ミクロンの範囲であることがより好ましく、他の生物学的流体と共に使用する場合、その長さは200ミクロン～3mmの範囲であることが好ましく、200～400ミクロンの範囲であることがより好ましい。最後に、隔たりは100～300ミクロンの範囲であることが好ましく、100～200ミクロンの範囲であることがより好ましい。

#### 【0175】

図35および36に図示する星形デザインの中実マイクロ針では、図36の半径950により示されるようなスポーク状または刃状ブレード（例えばブレード910）の1つの半径が10～50ミクロンの範囲であることが好ましく、10～15ミクロンの範囲であることがより好ましい。中実マイクロ針の長さは、間質液と共に使用する場合50～200ミクロンの範囲に入ることが好ましく、80～150ミクロンの範囲であることがより好ましく、他の生物学的流体と共に使用する場合、その長さは200ミクロン～3mmの範囲にあることが好ましく、200～400ミクロンの範囲にあることがより好ましい。離隔距離は100～300ミクロンの範囲に入ることが好ましく、100～200ミクロンの範囲に入ることがより好ましい。

#### 【0176】

図53A～53Eは、本発明の原理により中空マイクロ針を作製するための型を調製するためのステップを示す。第1のステップを図53Aに示す。このステップでは、基板1100に、1102のポジ型フォトレジスト材料の上層が設けられる。基板をスピコートするか、または接着剤を使用して、基板1100にフォトレジスト1102を付する。基板は、シリコン、二酸化ケイ素、プラスチック、金属、または他の適切な化合物から構成されうる。フォトレジスト材料は、「PMMA」としても知られるポリ（メタクリル酸メチル）を含むことが好ましいが、ポリオキシメチレン（POM）、ポリアルケンスルホン（PAS）、ポリメタクリルイミド（PMI）、ラクチドおよびポリ（ラクチド-コ-グリコリド）（PLG）のような、他の適切な化合物を使用することができる。

#### 【0177】

図53Bでは、1104のマスクをフォトレジスト層1102上に配置し、電磁エネルギーを光源からマスクへと誘導する。この場合、光エネルギーが図53Bの1106で示される方向に移動する。マスク1004は金で作製されることが好ましく、この場合、電磁エネルギーにはX線が含まれる。本発明の原理から逸脱することなく、多くの異なるタイプのフォトレジスト手順または同様のものを使用でき、例えば、いくつかのプロセスでは、高エネルギー核子を電磁エネルギーの代わりに使用してもよい。

#### 【0178】

図53Cは照射および現像ステップを表し、ここでは、化学化合物を使用して、図53Bの先のステップでマスク1104により保護されなかったPMMA材料の部分を、エッチングして除去する。図53Cでは、3次元マイクロ針形状が明らかになり始める。1対の中空マイクロ針形が、図53Cにおいて、1110および1120に示されている。断面では、マイクロ針形1110は第1の壁部を1112で、第2の壁部を1114で、中空領域またはホールを1116で示している。同様に、マイクロ針形1120は、第1の壁部を1122に、第2の壁部を1124に、中空領域またはホールを1126に含む。

#### 【0179】

マイクロ針形1110および1120の両方は、上記で推奨されたマイクロ針アレ

イを生成するのに適切な長さおよび外径である。マイクロ針間の隔たりは寸法1105により示され、これも、上記で推奨された距離であることが好ましい。

#### 【0180】

図53Dは、マイクロ針形を金属で電気めっきするステップである。好ましい実施形態では、1130のこの金属はニッケルを含む。任意選択の中間ステップとして、電気めっきを行う前に、基板1100、および1112、1114、1122および1124のマイクロ針形（共同して2つの環状または円筒形のマイクロ針形を構成する）を化学的に被覆して、後の離型を補助することができる。

#### 【0181】

ニッケルの電気めっきが適切な厚さに達した後、図53Eに示されるステップで、この金属型を取り外すステップを実施する。一般に参照数字1130により示される「逆輪郭」型ができる。中空領域またはホール代わりに、円筒形の突出部が金型の1132および1134に現れる。同様に、1112、1114、および1122、1124の円筒形またはほぼ円筒形の突出部（図53Cおよび53Dに見られる）の代わりに、1140～1142および1144～1146に形成された中空円筒形状があり、これらは、マイクロ針の円筒形壁部が形成される領域を表している。

#### 【0182】

図54A～54Cは、本発明の原理により構成された、中空の成形マイクロ針を形成するための微細エンボスのステップを示す。ポリマーまたは他のプラスチック材料に対して型押しされた構造体を形成するため、1130の金属マイクロ針の型を可動プレスラム1152に取り付ける。この可動構造体を、参照数字1150で示す。1160で示されるポリマーまたは他のタイプのプラスチック材料を、加熱したプレート1154の表面に配置する。マイクロ針材料は、生体適合性ポリマー材料を含むことが好ましいが、ポリカーボンまたはPMMAさえも含めた他の材料を使用することができる。

#### 【0183】

加熱されたプレート1154は、1160の生体適合性ポリマー材料の温度を、これが容易に変形できるようになるまで上昇させるのに十分な熱エネルギーを



提供する。言い換えれば、ポリマー材料は、その温度をその弾性作業温度にまで実質的に上昇させることによって、その「塑性」段階に置かれる。次に可動プレスアセンブリ1150を、加熱されたプレート1154に向かって押し下げ、生体適合性ポリマー材料1160に対して押圧する。この作業は、この先のマイクロ針の生体適合性および滅菌特性を保つために、真空中で行うことが好ましい。

#### 【0184】

次は、図54Bにその最終結果が図示される冷却段階である。今度は、加熱されたプレート1154が冷却プレートになり、生体適合性ポリマー材料は、固くなって容易に変形しない点まで冷却される。次に可動プレスラムアセンブリ1150を上昇させ、それによって、1162の基板を有するマイクロ針アレイを後に残す。例示される図54Bの実施形態では、2つの中空マイクロ針が1170および1180にあるが、基板1162にはまだスルーホールはない。1170のマイクロ針は、形状が概して円筒形である第1の壁部1172と第2の壁部1174を有する状態が、断面で示されている。これらの壁部は、1176の中空領域またはホールを取り囲む。同様にマイクロ針1180は、1182および1184の1対の壁部の断面を示し、1186に円筒状中空領域を含んでいる。

#### 【0185】

冷却段階の後、マイクロ針アレイをプレート1154から除去し、それによって、図54Cに示される構造体が残される。マイクロ針の隔たりは、寸法1165で示される。この寸法は、図53Cに示される寸法1105に等しい。

#### 【0186】

エンボス以外の他のタイプのプラスチック形成プロセスを使用できることが理解されよう。実際、事実上全てのタイプの成形または微細成形プロセスを利用することができる。エンボスは、これらのタイプの成形の1つのサブセットであり、射出成形は第2のサブセットであり、これはその他のマイクロ針形状に関して先に述べたものである。

#### 【0187】

図54Cに示される上記構造体は、皮膚でのある特定の使用のための「最終」製品として使用できる。この構造体は、基板1162と2つの中空マイクロ針11

79および1180とからなり、ここで、中空キャビティ1176および1186は、それぞれが、基板1162から完全に突出しない小さいカップ状容積を形成する。この構造体は、ゆっくりと生物学的な系内に浸出する活性薬剤をカップ状中空キャビティ1176および1186に充填することによって、薬剤送達に使用することができる。

#### 【0188】

図54D～54Fは、マイクロ針アレイの下にチャンバを形成し、さらにスルーホールを形成する様々な方法を示す。図54Dでは、1190の中空チャンバが基板の反対側に形成され、それによって、中空マイクロ針1170および1180を含むマイクロ針アレイ構造体1192と、幾つかのタイプの流体を保持することができるチャンバとが形成される。このチャンバは、微細機械加工によって、またはおそらく酸素プラズマエッチングプロセスによって形成することができる。本発明の原理から逸脱することなく、他の方法を使用することができる。

#### 【0189】

図54Eでは、中空マイクロ針1170および1180と同心の、または他の方法でこれに沿って中心を合わせたスルーホールを作製する「穴あけ」プロセスを、レーザ光源を使用して仕上げる。図54Eでは、レーザ光源を使用して、1194および1196の線に沿っていくらかの基板材料を焼き払う。図54Fに最終結果を示す。この図には最終のマイクロ針アレイ1198が例示されており、チャンバ1190からマイクロ針の最上部に至るスルーホールが示されており、これには、マイクロ針の開口1176および1186が、それぞれ1195および1197の、レーザ光で焼かれたホールに整列されている。

#### 【0190】

図55A～55Fは、中空プラスチックマイクロ針を構成するための代替方法を示す。1200の積層材料と1202の生体適合性ポリマーから始めて、これらの材料を、図55Aの線1204で示される平面に沿って接合する。この接合は、接着プロセス、または他の一時的な機械的手段によって行うことができる。

#### 【0191】

次に、好ましくは金属または他の適切な材料で作製された型1210を準備す

る。図55Bでは、生体適合性ポリマーを、加熱されたプレート1212上に配置し、型1210を可動プレスラムに配置する。型を生体適合性ポリマーに圧入した後、ラムプレス除去し、材料を冷却し、これにより、1220で示される上層全体を通してホール1224、1226、および1228が形成された図55Cに示す構造体に到達する。これらのホールは、1222の下層にも途中まで続いている。

#### 【0192】

次に、先に貼り合わせたこれらの積層材料を互いに切り離す。これにより、スルーホール1224、1226、および1228を有するフィルム構造体1220が得られ、これを図55Dに示す。次にこのフィルム層1220を、加熱されたプレート1230上に配置する。次に型構造体1280を準備し、フィルム層1220をその可塑性段階にまで加熱した後、その型をフィルム層1220に押圧する。図55Eでは、円筒形突出部1282、1284、および1286を使用して、3個の中空マイクロ針用スルーホールを作成する。

#### 【0193】

代替の構成では、円筒形突出部1282、1284、および1286は、これらが加熱されたプレート1230の平坦な上面に対して載ったままであるように、すなわち水平（図55Eの）線1235沿って載ったままであるように、やや短くすることができる。この代替の構成では、加熱されたプレート1230は、1235で示されるその上面に沿って実質上平らであってよく、従って、開口1232、1234、および1236は充填されている。

#### 【0194】

プレスプロセスを行った後、材料1220が凝固するようになる点までこの材料1220を冷却し（プレート1230によって）、型1280を取り外すことにより1240の構造体が形成され、これをプレート1230から取り外す。これを図55Fに示す。この新しい構造体1240は、1242、1252、および1262に3個の中空円筒形マイクロ針を有するマイクロ針アレイを表す。これらのマイクロ針は、それぞれ1244、1254、および1264で示される中空スルーホールを有する。

## 【0195】

本発明のマイクロ針の別の用途は、実質上透明な材料で構成されたプラスチックマイクロ針アレイ構造体を備えた幾つかのタイプの光学手段による感知能力を含むことである。これは、中空マイクロ針と中実なマイクロ針の両方と共に使用することができるが、中実マイクロ針を使用して、この感知能力のために利用される光源機構の汚染を防止することが好ましい。図56には、マイクロ針アレイ構造体1300が、基板1302と、1310、1320、および1330で示される3個のマイクロ針とを有する状態が示されている。これらのマイクロ針の先端付近の上部領域は、化学的または他の生物学的プロセスの検出を助ける化学材料で被覆される。この化学被覆は、3個のマイクロ針上に1312、1322、および1332で示される。

## 【0196】

マイクロ針アレイ1300を皮膚内に配置したら、光源を使用して、矢印1350により示される方向に電磁エネルギーを付与する。光源は、何らかのタイプのレーザー源であることが好ましく、したがって電磁エネルギーは平行にされる。1312、1322、および1332の化学被覆は、標的の流体または生体材料に接触したときに、色を変化させ、またはその光通過特性を変化させるタイプのものである。この方法では、光エネルギー源に向かって反射されて戻ってくるレーザー光は、任意の化学的変化がマイクロ針の端部で認められる前と比べてその強度が低下するか、または色の変化を起こす。

## 【0197】

この構成に関する別の用途は、ある特定の周波数の光によって直接影響を受けるか、または刺激されうる皮膚の部分に、光エネルギーを直接与えることである。この場合、レーザー光は、光エネルギーまたは熱エネルギーを皮膚組織に直接与えることができるか、またはそのようなエネルギーを、動物の身体のある特定の位置の筋肉組織に伝達する方法を提供することができる。

## 【0198】

あるいは、皮膚に穴をあけることになる突出部を含んだ装置面に、センサ構成要素を積み重ねることによって、センサとマイクロ針アレイを一体にすることがで

きる。検出プロセスの複雑さに応じて、1層または複数の層を使用することができる。ナトリウムイオンのような分析物に対する簡単な導電率測定は、図56Aの層1312や図56Bの層1372のような、わずか1層の生体適合性材料の導電層で行うことができる。

#### 【0199】

より複雑な分析（例えばグルコース）は、何層かの感知材料層を使用することによって行われる。酵素電極を調製するには、酵素、重合性基で変性された酵素、または電気伝導性の面につながれうるか、または吸着されうる基で変性された酵素でドーブされた生体適合性プレポリマーを、電氣的に伝導性のポリマーの最上部に被覆し、硬化剤または光のようなエネルギー源、または、必要に応じて熱を使用して重合する。これは、被覆が1374で示される酵素層を構成する図56Bに例示される。導電層は1372で示される。単一のマイクロ針構造1370は、基板1360から突出している縦方向の要素として図56Bに示されているが、多くのそのような縦方向の要素が基板1360上に構成され、マイクロ針アレイを作成できることが理解されよう（例えば図56Aのマイクロ針1310、1320、1330と同様）。

#### 【0200】

酵素フィルムは、センサ構成要素を浸出、生物学的存在との反応から保護するために、または分析物の酵素層への接触を調節するために使用することができる、追加の生体適合性ポリマー層（1376で示すような）で被覆することもできる。図56Bに示すように、電氣的に伝導性の層1372、酵素層1374、および「上部」ポリマー層1376は、参照数字1365で一般に示される基板構造体の端の部分を除き、事実上マイクロ針アレイの全面に堆積される。マイクロ針構造体1370のような複合的なマイクロ針装置を含むマイクロ針アレイの側壁は、酵素層1374、または第2のポリマー層1376では完全に被覆されない。なぜならば、これらの領域が電気化学的分析回路との電氣的接触に使用されるからである。したがって、数字1365の、左（図56Bの）側端部付近の部分を含めた基板1360の上面全体に、電氣的に伝導性の層1372のみが堆積される。

#### 【0201】

これらのセンサ構成要素の層1372、1374、1376は、マイクロ針装置を適切な化学試薬に浸漬すること、スピン塗布技法、電着、スタンピング、乾燥粉末の堆積、および当業者に知られている同様のプロセスによって、マイクロ針（例えばマイクロ針1370）上に堆積することができる。1365付近の左端部分は、好ましくは、酵素層または第2のポリマー層の堆積手順中ではマスクされ、それによって、この領域に電氣的に伝導性の層1372が露出されたままになる。

#### 【0202】

マイクロ針上に堆積された第1の伝導性層1372は、多くの利用可能な材料からなっていてよい。金属が好ましく、Au、Cr、Ti、Pt、Ag、Cuが含まれる。テトラシアフルバレンまたはN-メチルフェナジニウムを伴う7, 7, 8, 8-テトラシアノキノジメタンのような、導電性ポリマーの混合物も使用することができる。さらに、ポリアセチレンやポリチオフェン、ポリパラフェニレン、ポリフェニレンビニレン、ポリアニリンのような導電性ポリマーを使用することができる。

#### 【0203】

酵素被覆は、1374の第2の層の、以下のポリマーまたはコポリマー混合物のいずれか1つ、すなわちグルタルアルデヒド、ポリ（エチレングリコール）ジクリシジルエーテルおよびポリ〔（1-ビニルイミダゾール）オスミウム（4, 4'-ジメチルビピリジン）<sub>2</sub>C1〕、ポリN-メチルピロール、ポリ〔（ビニルピリジン）Os（ビピリジン）<sub>2</sub>C1〕、サイクロデキストリンポリマー、およびゼラチンにトラップすることができる。

#### 【0204】

1376の外部生体適合性保護層は、シリコーン、フッ素化されたエチレンプロピレン、ナフィオン、セルロース、ポリ（ビニルピリジン）アセテート、アジリジン、ポリウレタン、エポキシ樹脂、フルオロカーボン、アクリル樹脂、パリレン、およびポリイミドを含むことができる。

#### 【0205】

この構成の別の用途は、小さな電流によって直接影響を受けうるか、または刺

激されうる皮膚の部分に、電気エネルギーを直接付与することである。この場合、伝導層1372を介して電気が伝えられる。マイクロ針の先端に電流を直接付与することが望ましい場合、酵素層1374および保護ポリマー層1376を製造プロセスから排除し、基板1360全面および1370のマイクロ針構造を覆う電氣的に伝導性の層1372のみを残すことができる。この様式では、電気エネルギーは、皮膚組織内に直接付与されてもよく、または最終的に、動物の身体のある特定の位置の筋肉組織に伝達することができる。

#### 【0206】

図57Aおよび57Bは、図54A～54Cに関して先に述べたエンボスプロセスの改善を示す。図57Aでは、1400のマイクロ針基板を、1410の金属（または他のタイプの材料）製の型によって変形させている。図57Aでは、1402および1404の断面円筒状壁部によって示されるように、単一の中空マイクロ針構造が形成されている。基板材料1400が冷却されると、型1410を基板1400の上面から取り外すときに行われる成形品取外し手順中に、剪断力が生じる。これらの剪断力は、主に、中空マイクロ針の先端付近の内径を示す、壁部1402および1404の内面に沿って生じる。

#### 【0207】

剪断力の量は、冷却温度と、型1410をいつはずすかに関するタイミングによって制御することができる。剪断力が十分な大きさを維持される場合、最終の構造は、マイクロ針の最上面に沿って完全に平らな面を持たず、代わりに、図57Bに示されるマイクロ針1420と同様の形状を有する。このマイクロ針1420では、マイクロ針の上面が、1422および1424の鋭い先端と、1426の、その半円形のエッジの2つに沿ったやや弓形の形状を有する。この形状は、本質的に放物線状または楕円形でもよく、この形状の重要な側面は、先端1422および1424に、より鋭いエッジをもたらすことである。これは、皮膚の角質層をより容易に貫通することができ、図32に示されるマイクロ針構造体の刃状ブレードを必ずしも必要としない、中空環状マイクロ針を形成するための代替方法である。

#### 【0208】

星形中実マイクロ針は、図53A～53Eおよび54A～54Cに示すものと同様の成形プロセスを使用して作成することもできる。当然ながら、中実マイクロ針は、各マイクロ針の中心と一直線上にあるスルーホールを必要とせず、代わりに、基板の上面付近にある対になったブレード構造体にほぼ近い位置の基板材料内にスルーホールを必要とする。

#### 【0209】

全てのタイプの成形または鑄造手順は、これらの成形プロセスが本発明のマイクロ針に必要とされる非常に小さい構造体を作成するのに利用できる限り、本発明と共に利用できることが理解されよう。さらに、半導体製作技法は、図18～22に関連して上記で述べたプロセスを使用して、図32～36に示される構造体を作成するのに使用することができる。確かに、図32～36のマイクロ針構造体と共に使用するための流体貯蔵器を構築することができ、さらに、これらのマイクロ針構造体と共に、電気泳動や超音波のような様々な使用方法を利用することができる。

#### 【0210】

本発明の好ましい実施形態の先の説明は、例示および説明を目的として提示されている。これは、本発明を網羅することを意図したものではなく、または本発明を開示された厳密な形態に限定することを意図したものではない。上記教示に照らし、明らかな変更または変形が可能である。実施形態は、本発明の原理およびその実際上の適用例を最もよく示すために選択され、記述されたものであり、それによって当業者は、企図される特定の用途に適するように、本発明を様々な実施形態で、および、様々な変更を加えて最もよく利用することができる。本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によって画定されることが意図される。

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【図1】

本発明の原理によって構成された、プラスチックマイクロ針アレイを製造する「自己成形」法の初期ステップで与えられた下型の、部分断面の立面図である。

##### 【図2】

自己成形手順の第2のステップにおける図1の型の、部分的断面の立面図であ



る。

【図3】

自己成形手順の第3のステップにおける図1の型の、部分的断面の立面図である。

【図4】

自己成形手順の第4のステップにおける図1の型の、部分的断面の立面図である。

【図5】

自己成形手順の第5のステップにおける図1の型の、部分的断面の立面図である。

【図6】

図1～5に図示された自己成形手順により構成された中空マイクロ針のアレイの断面の立面図である。

【図7】

本発明の原理による、微細成形手順で使用される上部半型の断面図である。

【図8】

微細成形手順によりプラスチックマイクロ針を形成するのに使用される、図7の上部半型にかみ合わせる、型の下半分の立面図である。

【図9】

図7および8の半型を使用する微細成形手順の方法ステップの1つの、部分的断面の立面図である。

【図10】

微細成形手順の次のステップを図示する、図9の型の部分的断面の立面図である。

【図11】

図7～10に図示された微細成形手順により構成されたプラスチックマイクロ針のアレイの断面図である。

【図12】

本発明の原理により構成された、微細エンボス手順による成形プラスチックミ

クロ針のアレイを作成するのに使用される上部半型および底部平面の、部分的断面の立面図である。

【図13】

微細エンボス法の後続のプロセスステップにおける図12の型の、部分的断面の立面図である。

【図14】

微細エンボス手順の後のステップを示す、図12の型の部分的断面の立面図である。

【図15】

図12～14の型によって構成された中空マイクロ針のマイクロ針アレイの断面図である。

【図15A】

中空ではなく図12～14の型により構成された、中空がないマイクロ針アレイの断面図である。

【図16】

本発明の原理により構成された、プラスチックマイクロ針を製造する微量注入法で使用された2片の型を、部分的に断面で示した立面図である。

【図17】

図16の型によって構成された中空マイクロ針のマイクロ針アレイの断面図である。

【図18】

本発明の原理に従い、微細製造手順によってマイクロ針アレイに形成されることになる初期半導体ウェーハの断面図である。

【図19】

穴のパターンを確立した後、および窒化ケイ素層を堆積した後の、図18の半導体ウェーハの断面図である。

【図20】

フォトリソマスク操作、深い反応性イオンエッチング操作、および酸化操作を行った後の、図18のウェーハの断面図である。

## 【図21】

窒化ケイ素を除去して深い反応性イオンエッチングによりスルーホールを作成し、それによって中空マイクロ針が得られた後の図20のウェーハの断面図である。

## 【図22】

個々の円筒形のマイクロ針の拡大図を含む、半導体基板上のマイクロ針アレイの斜視図である。

## 【図23】

本発明の原理により構成され、中空マイクロ針アレイをベースとした、電気泳動強化型体液センサの断面図である。

## 【図24】

本発明の原理により構成された中空マイクロ針アレイをベースとした電気泳動強化型体液センサの断面図である。

## 【図25】

本発明の原理により構成された中空マイクロ針アレイをベースとした電極の断面図である。

## 【図26】

本発明の原理により構成された中空マイクロ針アレイをベースとした電極の断面図である。

## 【図27】

図23による電気泳動強化型体液センサと図25による電極を含む、ヒトの手および前腕に付着された感知システムの斜視図である。

## 【図28】

本発明の原理により構成された中空マイクロ針アレイをベースとした電気泳動強化型薬剤送達システムの断面図である。

## 【図29】

本発明の原理により構成された中空マイクロ針アレイをベースとした電気泳動強化型薬剤送達システムの断面図である。

## 【図30】

本発明の原理により構成された、皮膚と接触するパッチ面から見た閉ループ薬剤送達システムの、斜視図である。

【図31】

パッチの反対側から見た、図30の閉ループ薬剤送達システムの斜視図である。

【図32】

皮膚をより大きく貫通するための鋭いエッジを有する、代替の実施形態の中空マイクロ針の斜視図である。

【図33】

図32の刃状中空マイクロ針の上面図である。

【図34】

図32に見られる刃状中空マイクロ針の代替の構成の斜視図である。

【図35】

星形の1組の鋭いブレードを有する代替の実施形態の中実マイクロ針の斜視図である。

【図36】

図35の星形中実マイクロ針の上面図である。

【図37】

50ミクロンの離隔距離での円形中空マイクロ針のアレイに関するマイクロ針貫通データの表である。

【図38】

100ミクロンの離隔距離での円形中空マイクロ針のアレイに関するマイクロ針貫通データの表である。

【図39】

150ミクロンの離隔距離での円形中空マイクロ針のアレイに関するマイクロ針貫通データの表である。

【図40】

200ミクロンの離隔距離での円形中空マイクロ針のアレイに関するマイクロ針貫通データの表である。

## 【図41】

250ミクロンの離隔距離での円形中空マイクロ針のアレイに関するマイクロ針貫通データの表である。

## 【図42】

300ミクロンの離隔距離での円形中空マイクロ針のアレイに関するマイクロ針貫通データの表である。

## 【図43】

50ミクロンの離隔距離での刃状中空マイクロ針のアレイに関するマイクロ針貫通データの表である。

## 【図44】

100ミクロンの離隔距離での刃状中空マイクロ針アレイに関するマイクロ針貫通データの表である。

## 【図45】

150ミクロンの離隔距離での刃状中空マイクロ針アレイに関するマイクロ針貫通データの表である。

## 【図46】

200ミクロンの離隔距離での刃状中空マイクロ針アレイに関するマイクロ針貫通データの表である。

## 【図47】

250ミクロンの離隔距離での刃状中空マイクロ針アレイに関するマイクロ針貫通データの表である。

## 【図48】

300ミクロンの離隔距離での刃状中空マイクロ針アレイに関するマイクロ針貫通データの表である。

## 【図49】

経皮フラックスに対するマイクロ針の隔たりの影響を示すグラフである。

## 【図50】

2つの異なるマイクロ針の離隔距離に関する、経皮フラックスに対するマイクロ針の長さの影響を示すグラフである。

## 【図5 1】

2つの異なるマイクロ針離隔距離に関する、経皮フラックスと皮膚の損傷の比に対するマイクロ針の長さの影響を示すグラフである。

## 【図5 2】

特定のマイクロ針アレイに関する、経皮フラックスに対する流体の加えられた圧力の影響を示すグラフである。

## 【図5 3 A】

中空円形マイクロ針を作成する微細成形手順用の型を調製するためのステップを例示する、断面での立面図である。

## 【図5 3 B】

中空円形マイクロ針を作成する微細成形手順用の型を調製するためのステップを例示する、断面での立面図である。

## 【図5 3 C】

中空円形マイクロ針を作成する微細成形手順用の型を調製するためのステップを例示する、断面での立面図である。

## 【図5 3 D】

中空円形マイクロ針を作成する微細成形手順用の型を調製するためのステップを例示する、断面での立面図である。

## 【図5 3 E】

中空円形マイクロ針を作成する微細成形手順用の型を調製するためのステップを例示する、断面での立面図である。

## 【図5 4 A】

中空マイクロ針を作成する微細エンボス手順のプロセスステップ、ならびに基材構造体の底部に中空チャンバーおよびスルーホールを作成する微細機械加工およびレーザバーニングステップの、断面での立面図である。

## 【図5 4 B】

中空マイクロ針を作成する微細エンボス手順のプロセスステップ、ならびに基材構造体の底部に中空チャンバおよびスルーホールを作成する微細機械加工およびレーザバーニングステップの、断面での立面図である。

## 【図54C】

中空マイクロ針を作成する微細エンボス手順のプロセスステップ、ならびに基材構造体の底部に中空チャンバおよびスルーホールを作成する微細機械加工およびレーザバーニングステップの、断面での立面図である。

## 【図54D】

中空マイクロ針を作成する微細エンボス手順のプロセスステップ、ならびに基材構造体の底部に中空チャンバおよびスルーホールを作成する微細機械加工およびレーザバーニングステップの、断面での立面図である。

## 【図54E】

中空マイクロ針を作成する微細エンボス手順のプロセスステップ、ならびに基材構造体の底部に中空チャンバおよびスルーホールを作成する微細機械加工およびレーザバーニングステップの、断面での立面図である。

## 【図54F】

中空マイクロ針を作成する微細エンボス手順のプロセスステップ、ならびに基材構造体の底部に中空チャンバおよびスルーホールを作成する微細機械加工およびレーザバーニングステップの、断面での立面図である。

## 【図55A】

中空マイクロ針を作成するための更なるプロセスステップの、断面での立面図である。

## 【図55B】

中空マイクロ針を作成するための更なるプロセスステップの、断面での立面図である。

## 【図55C】

中空マイクロ針を作成するための更なるプロセスステップの、断面での立面図である。

## 【図55D】

中空マイクロ針を作成するための更なるプロセスステップの、断面での立面図である。

## 【図55E】

中空マイクロ針を作成するための更なるプロセスステップの、断面での立面図である。

【図55F】

中空マイクロ針を作成するための更なるプロセスステップの、断面での立面図である。

【図56A】

光学装置または化学被覆を使用した感知能力を有するマイクロ針アレイの、断面での立面図である。

【図56B】

光学装置または化学被覆を使用した感知能力を有するマイクロ針アレイの、断面での立面図である。

【図57A】

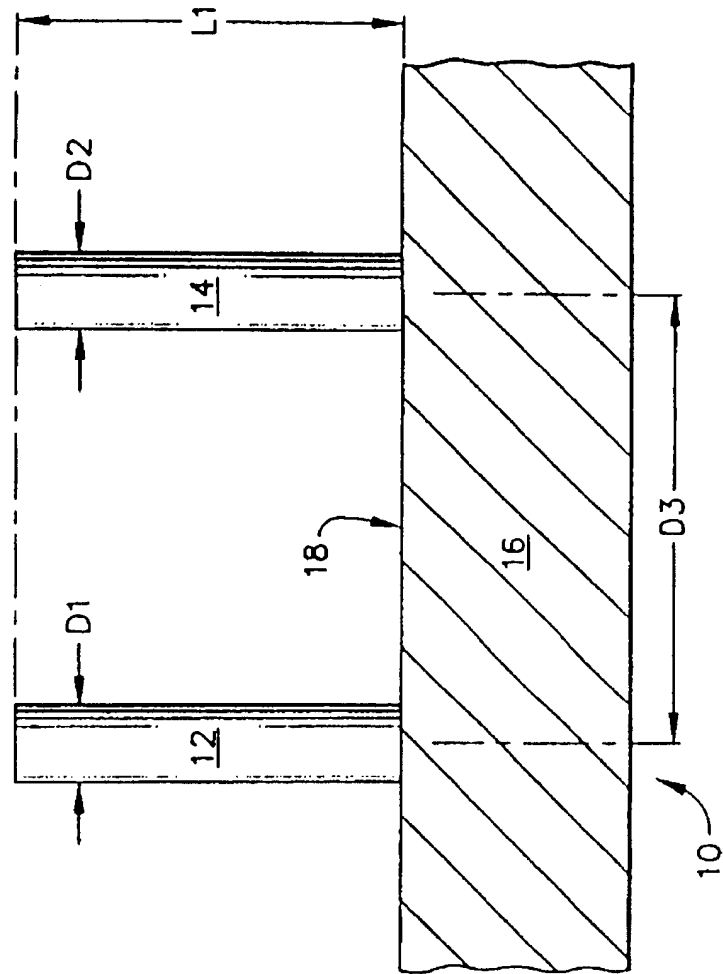
鋭い中空マイクロ針を作成するための成形品取出し手順を示す側面図である。

【図57B】

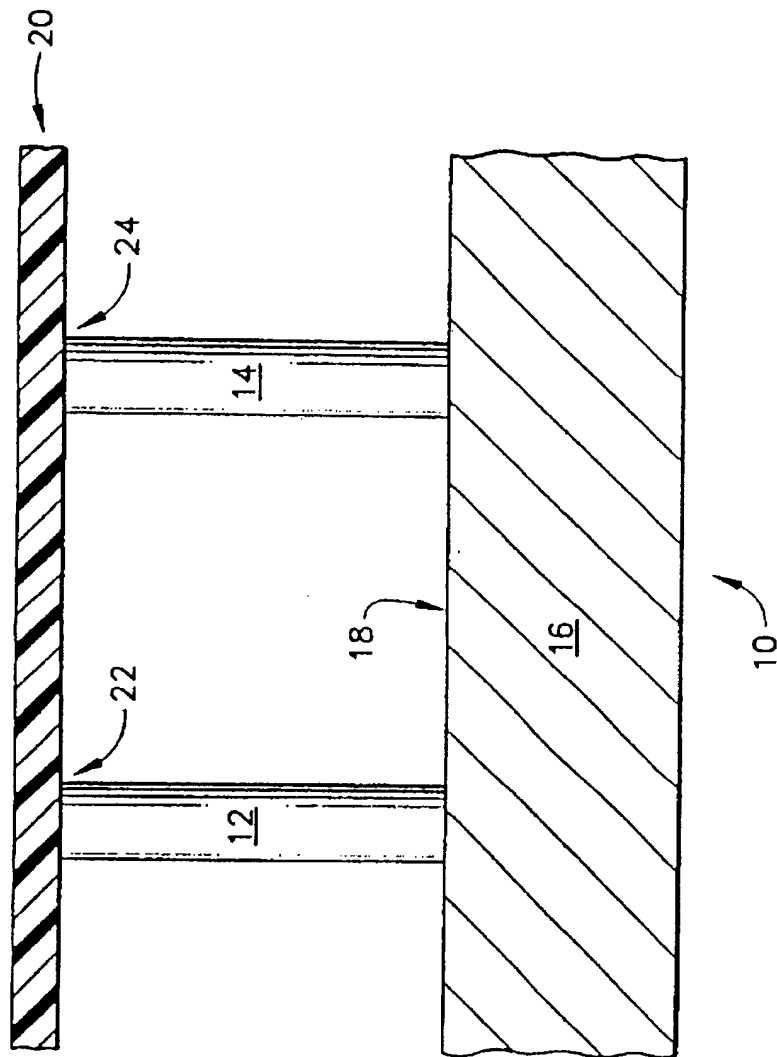
鋭い中空マイクロ針を作成するための成形品取出し手順の側立面図である。



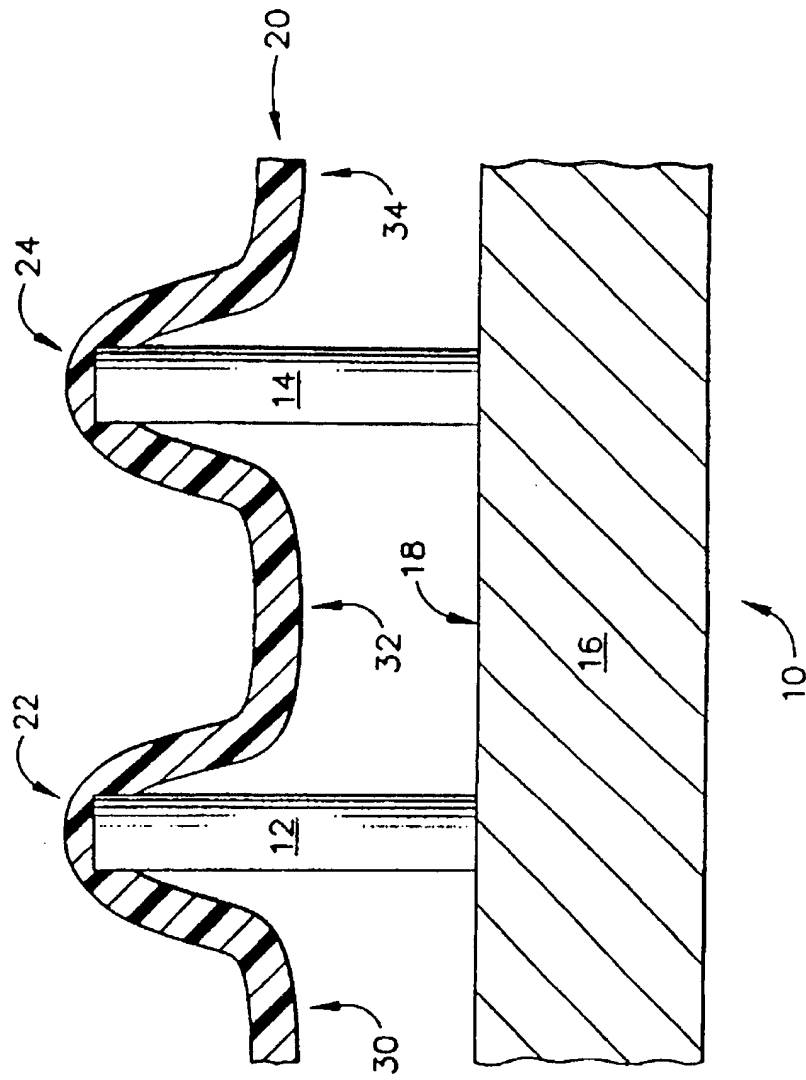
【図 1】



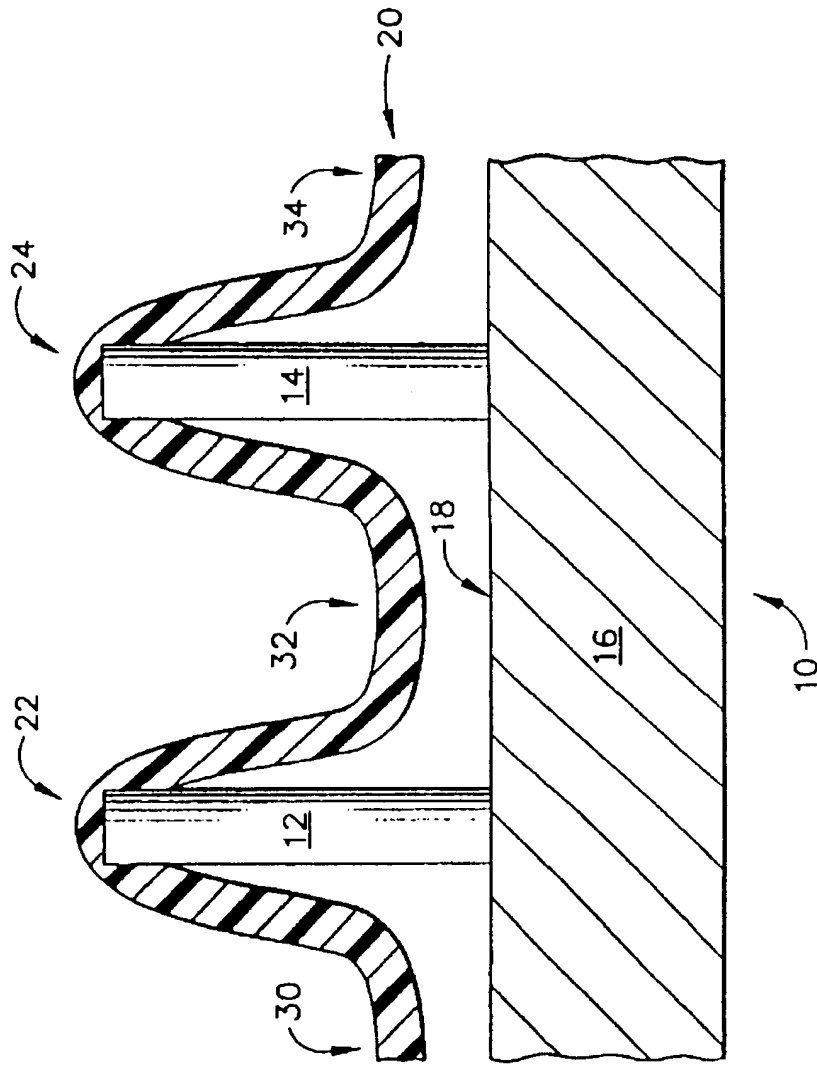
【図2】



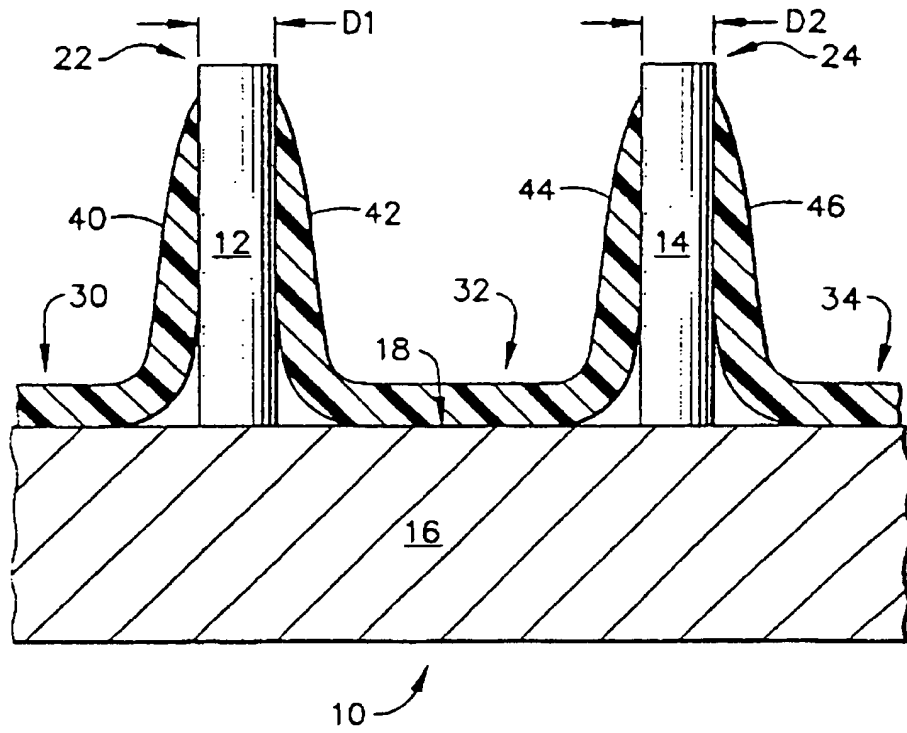
【図3】



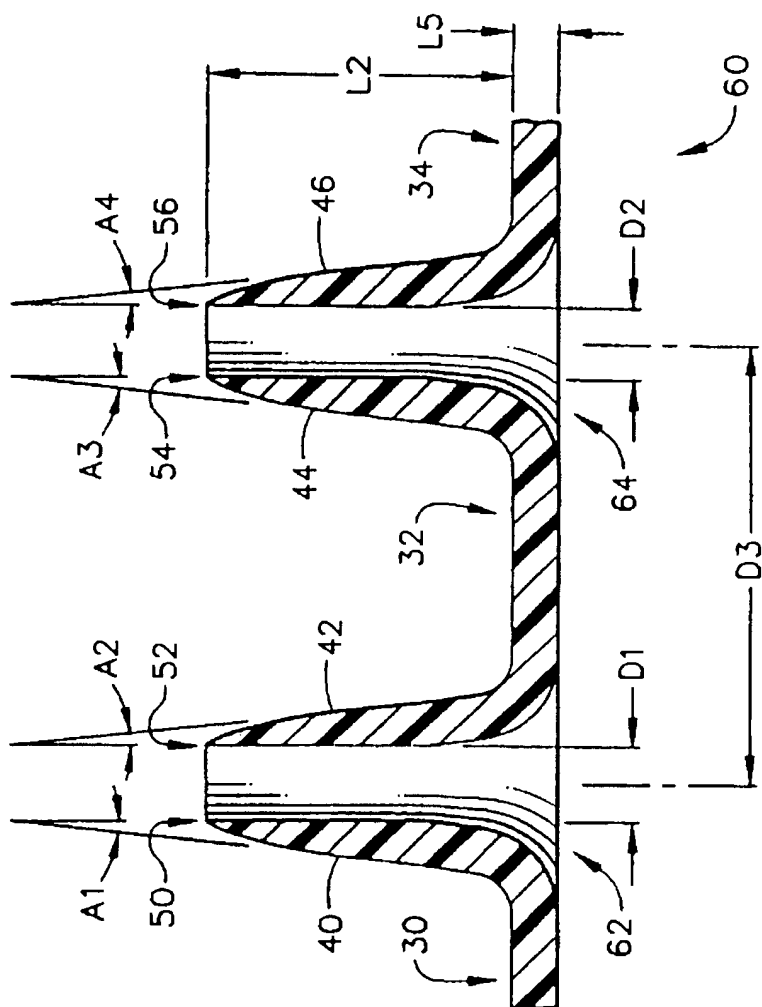
【図4】



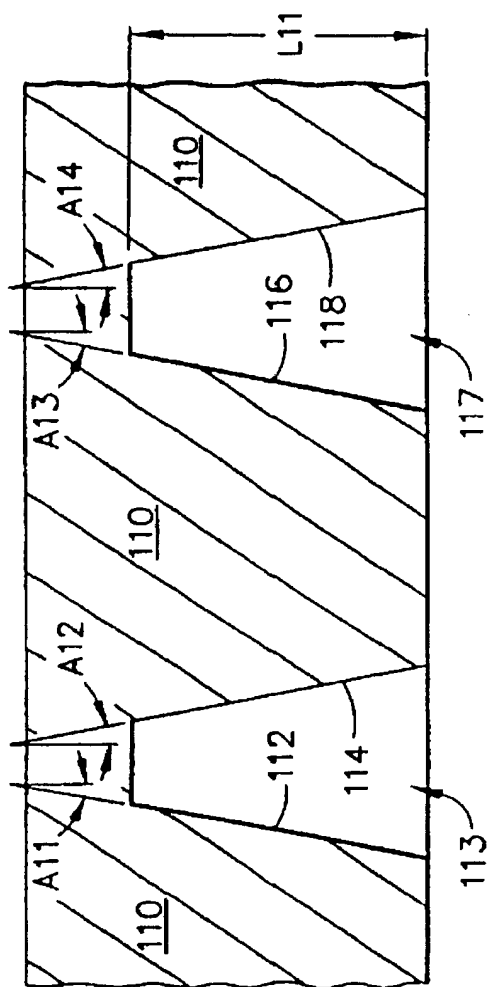
【図5】



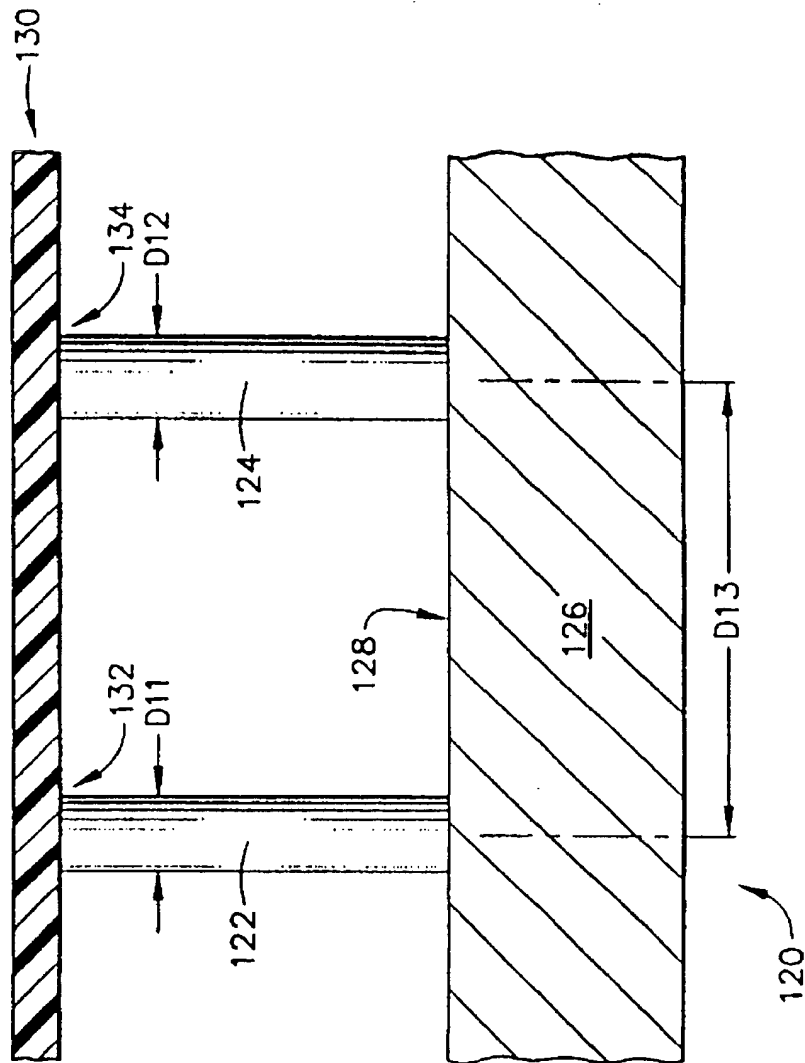
【図6】



【図7】

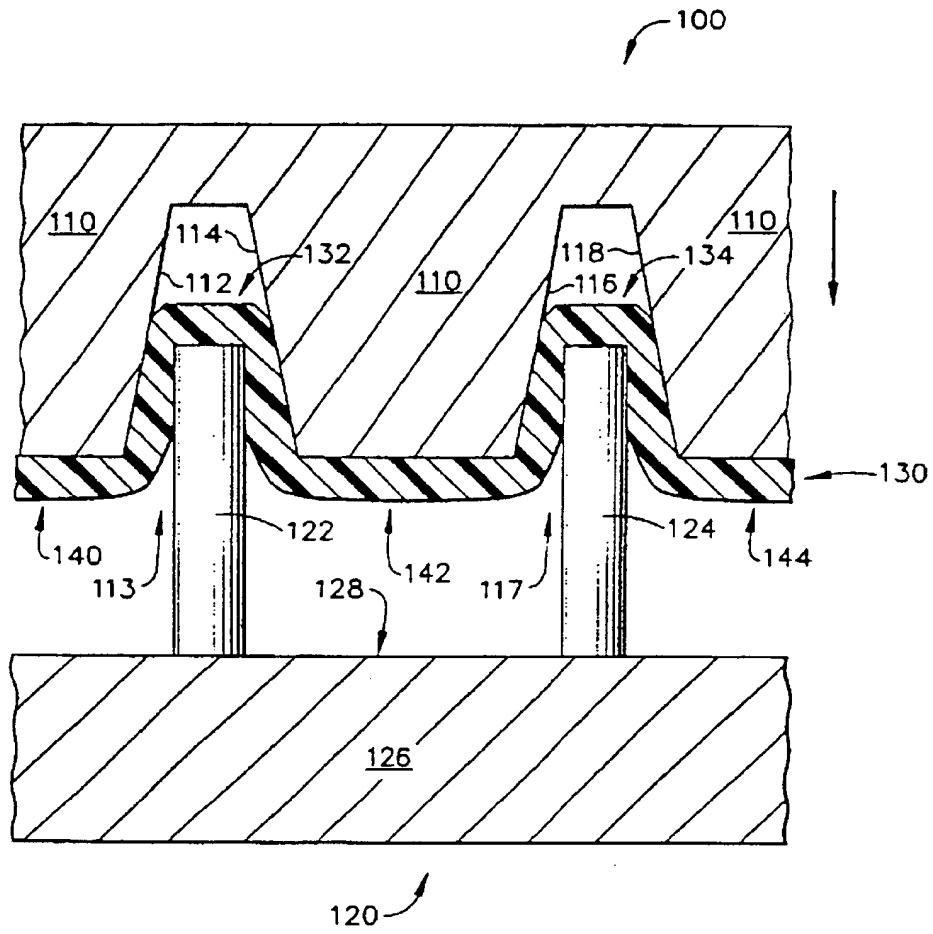


【図8】

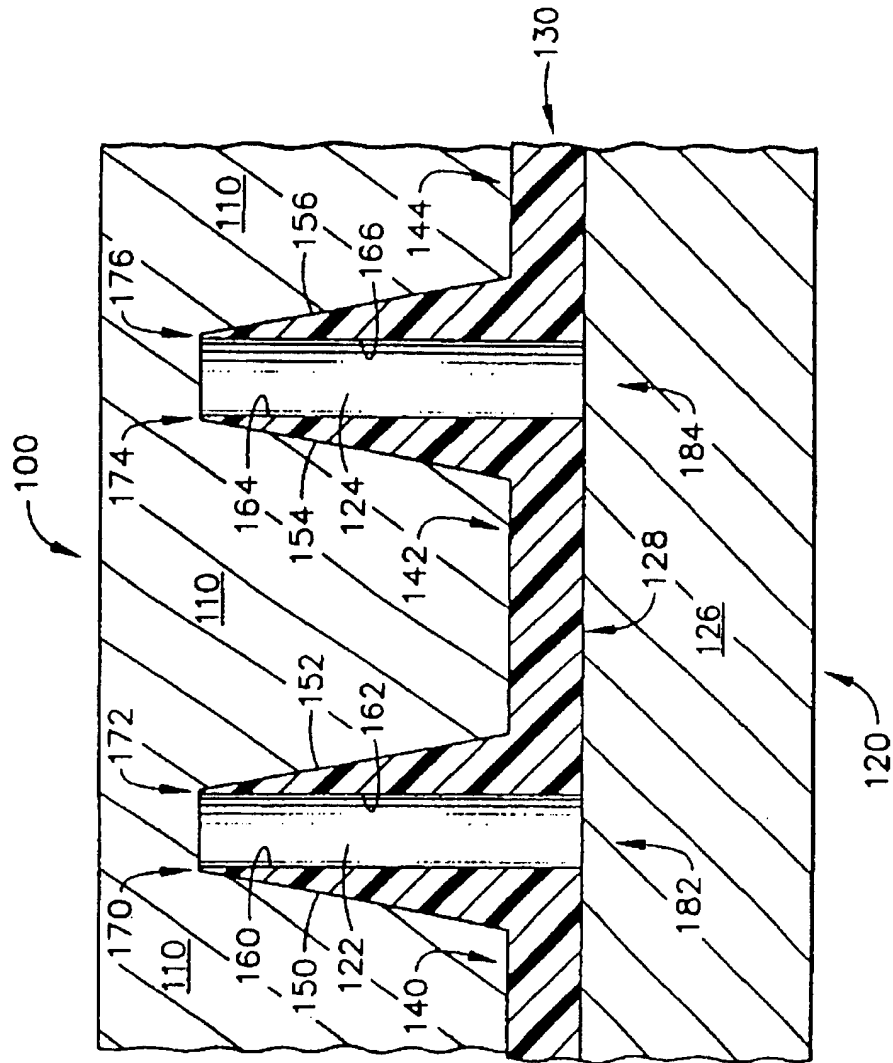




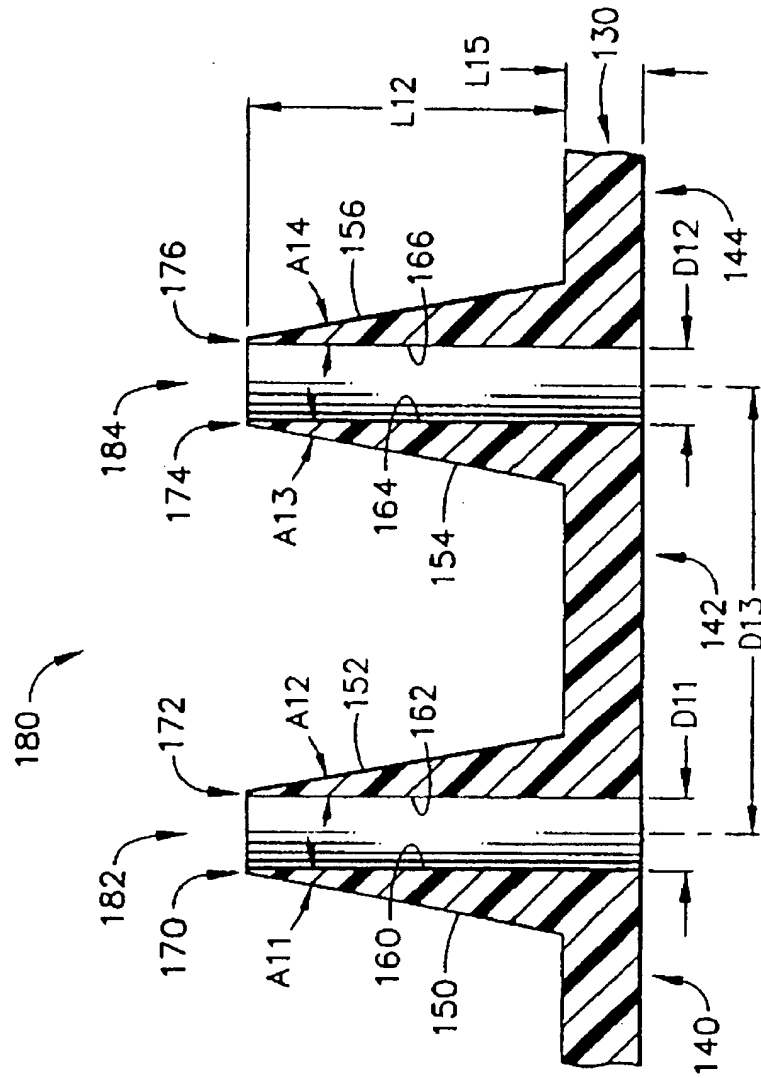
【図9】



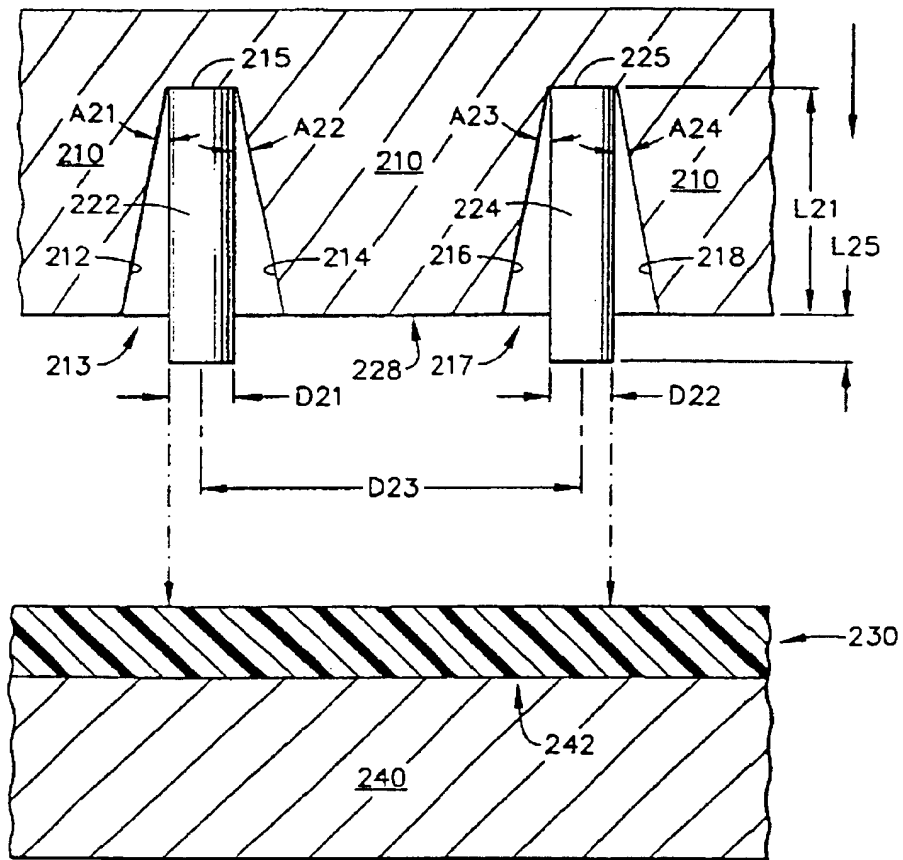
【図10】



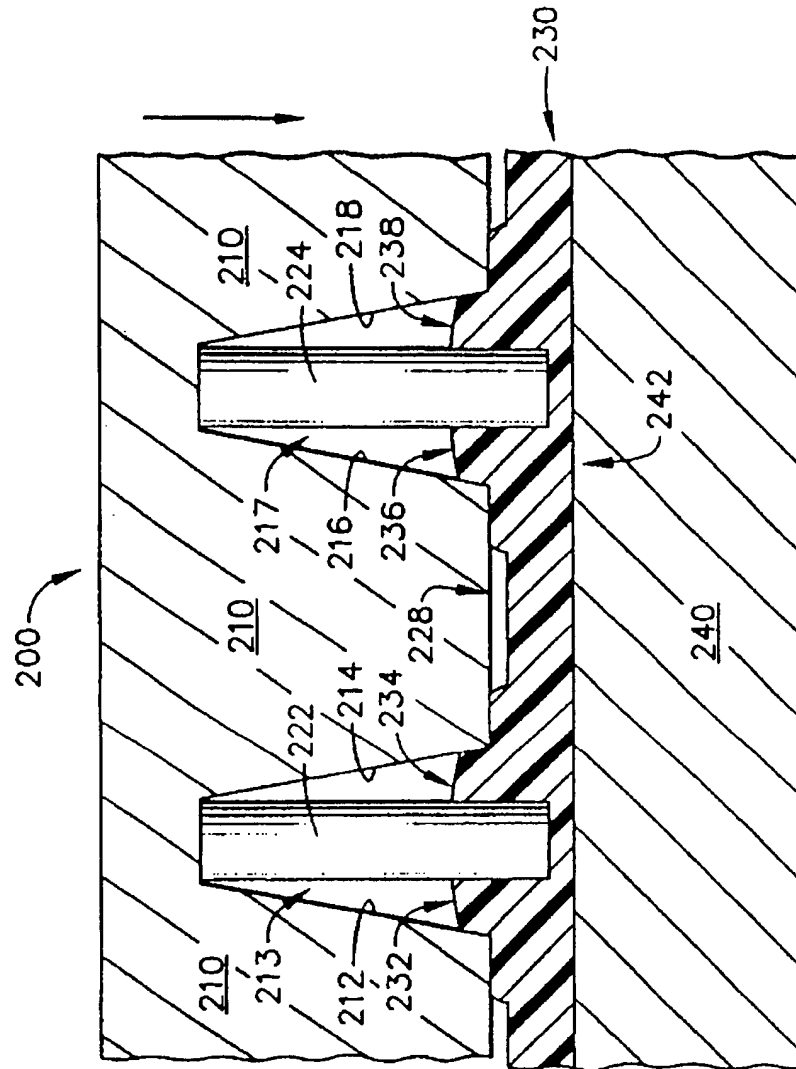
【図11】



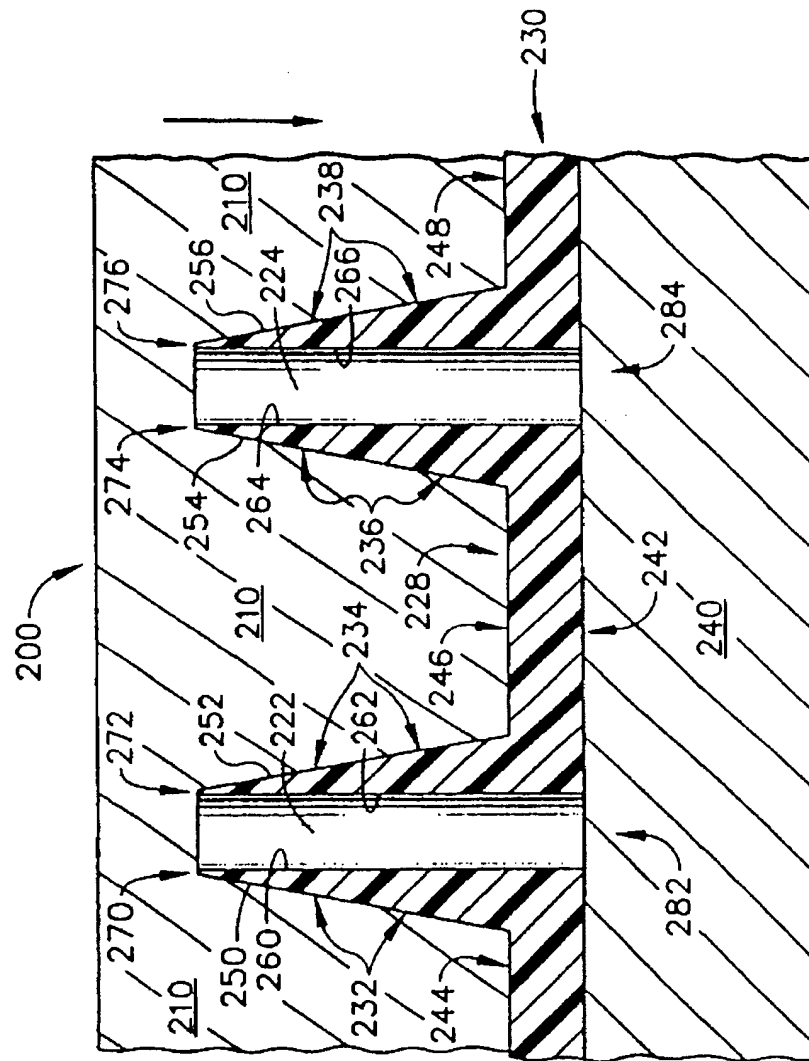
200



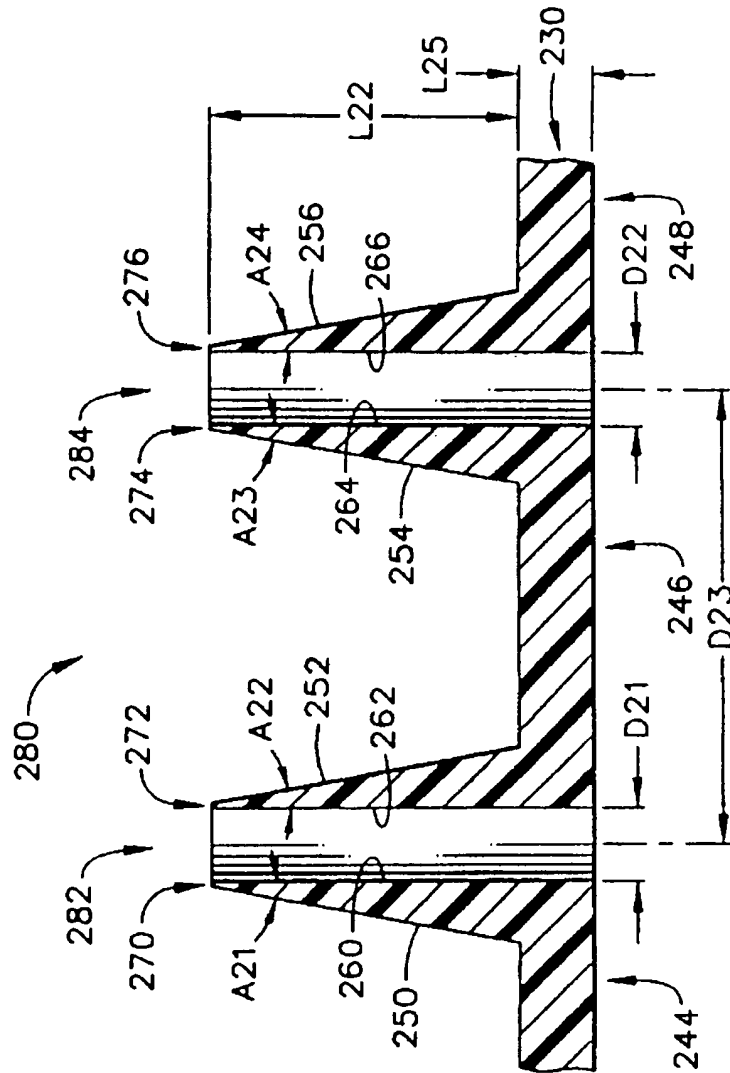
【図13】



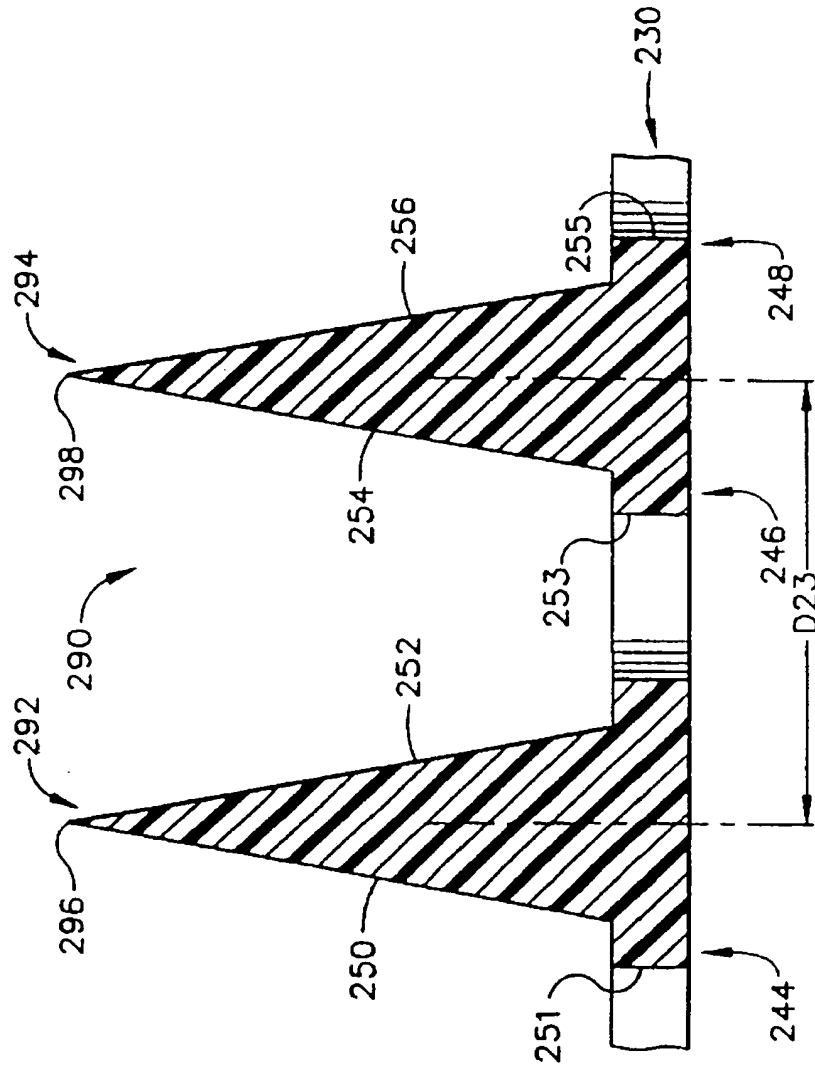
【図14】



【図15】

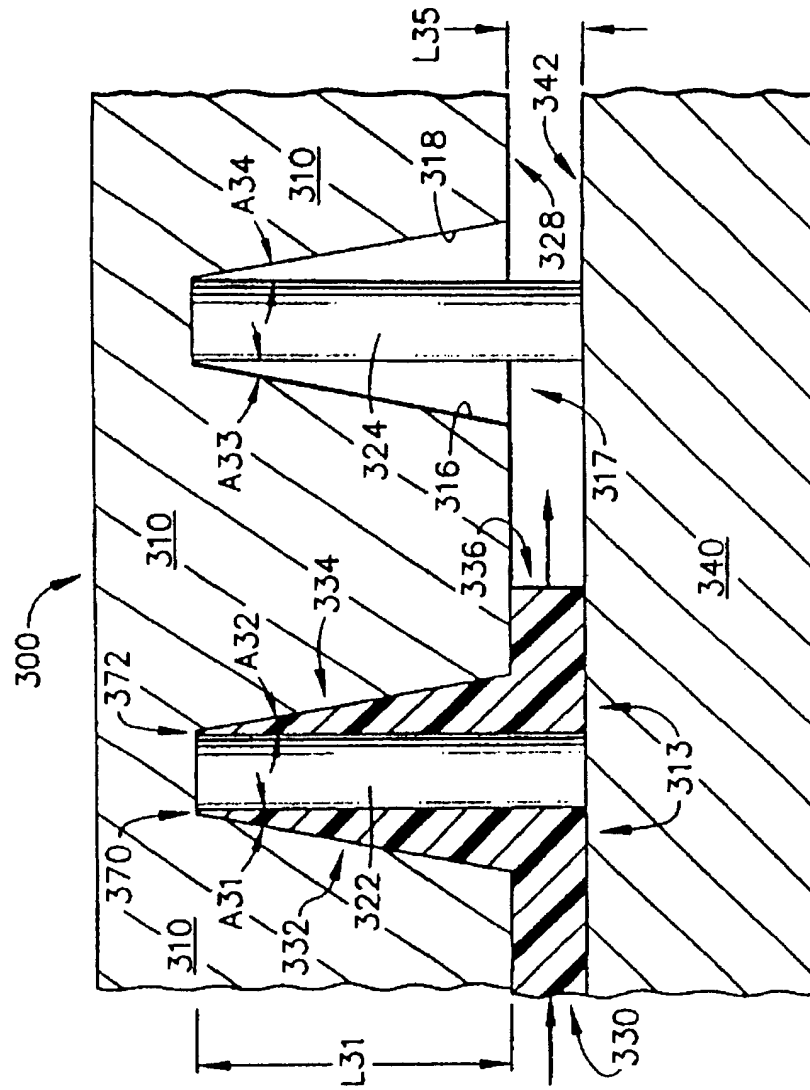


【図15A】

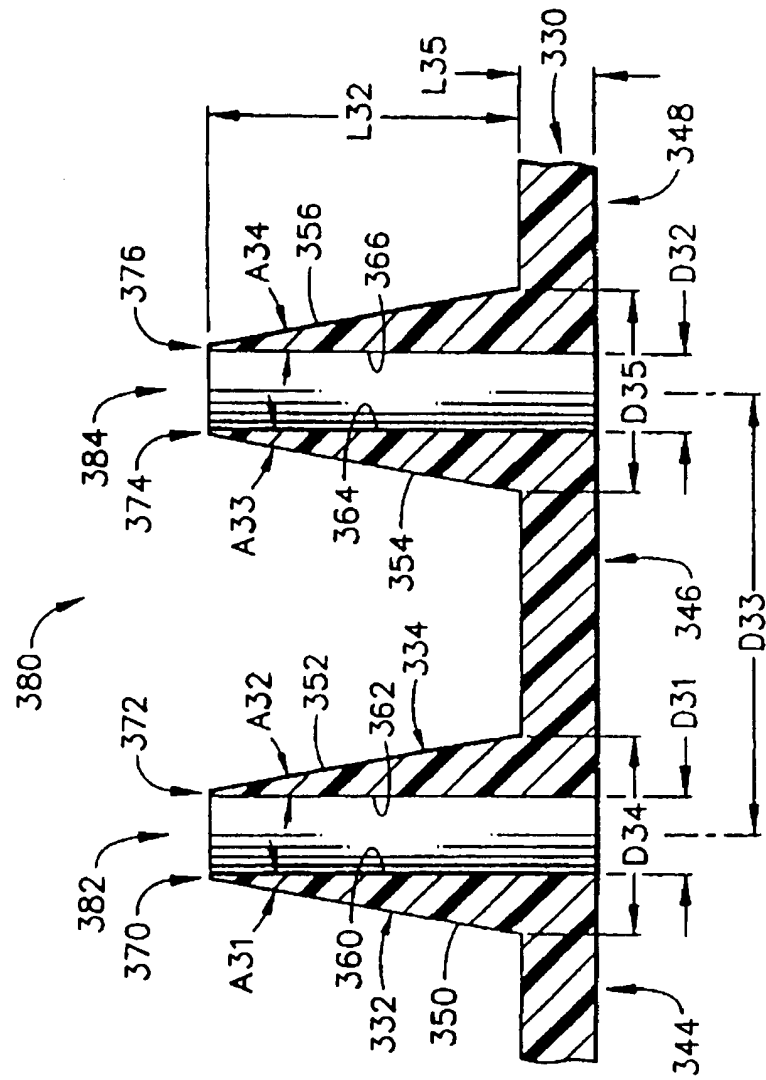




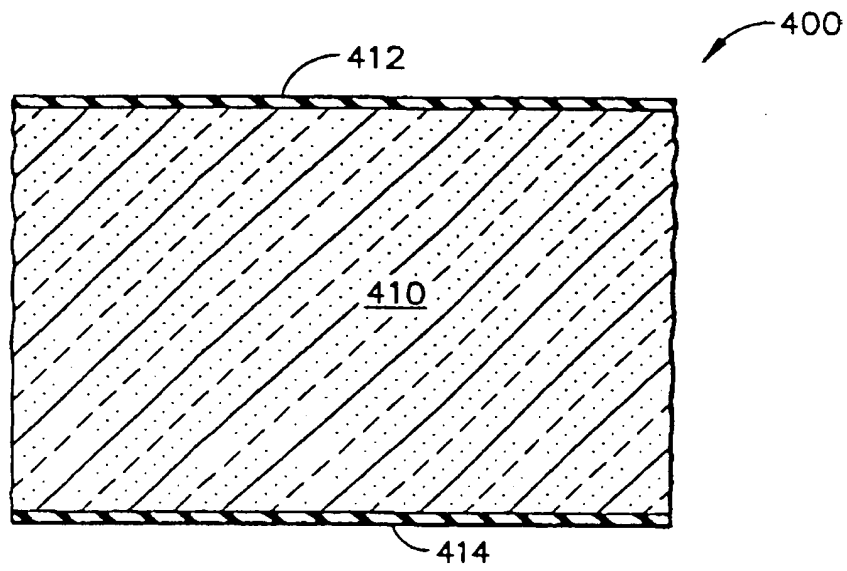
【図16】



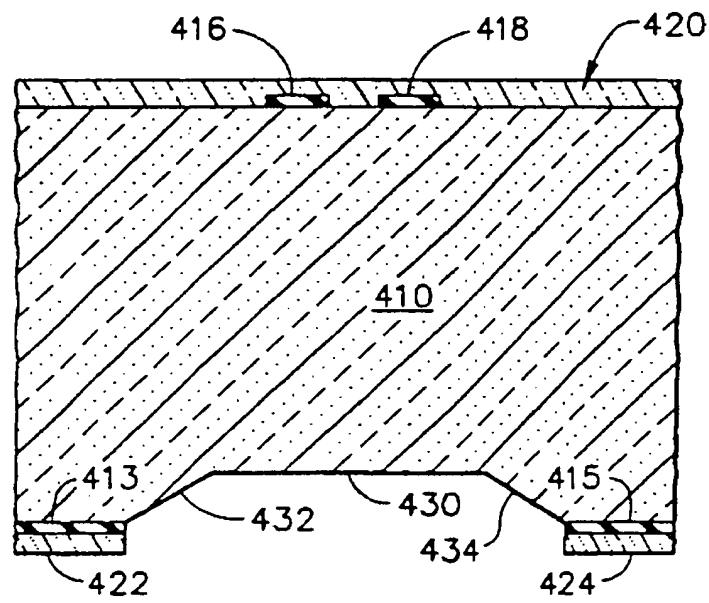
【図17】



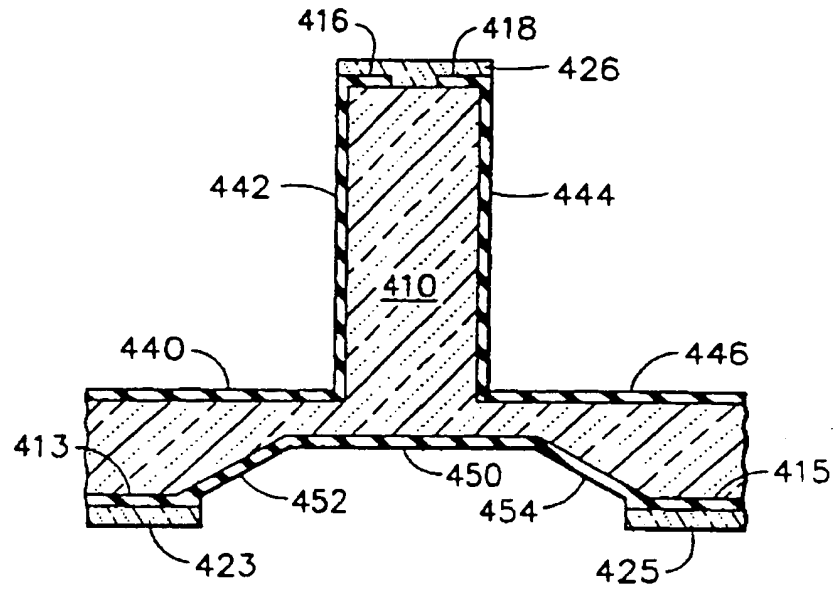
【図18】



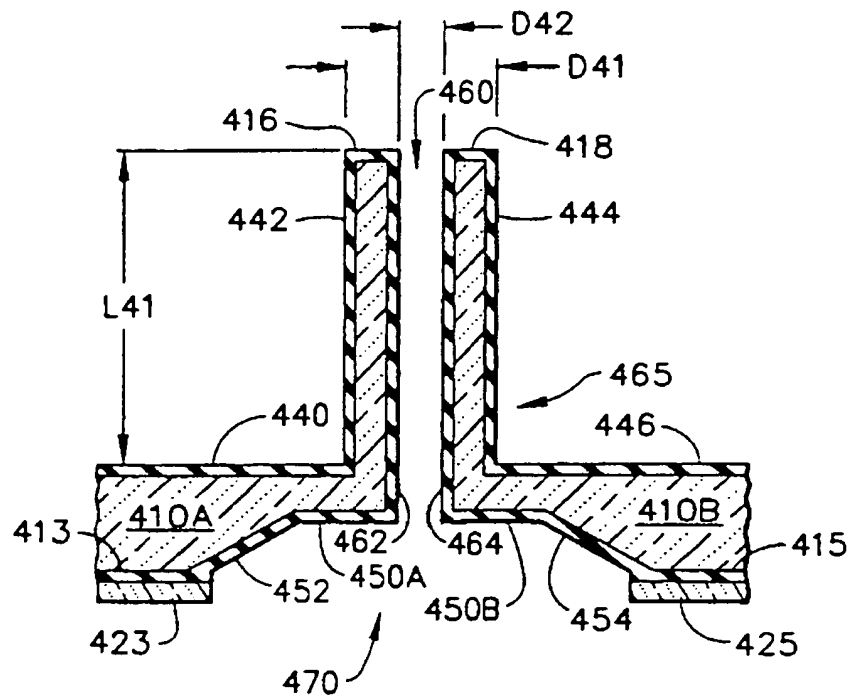
【図19】



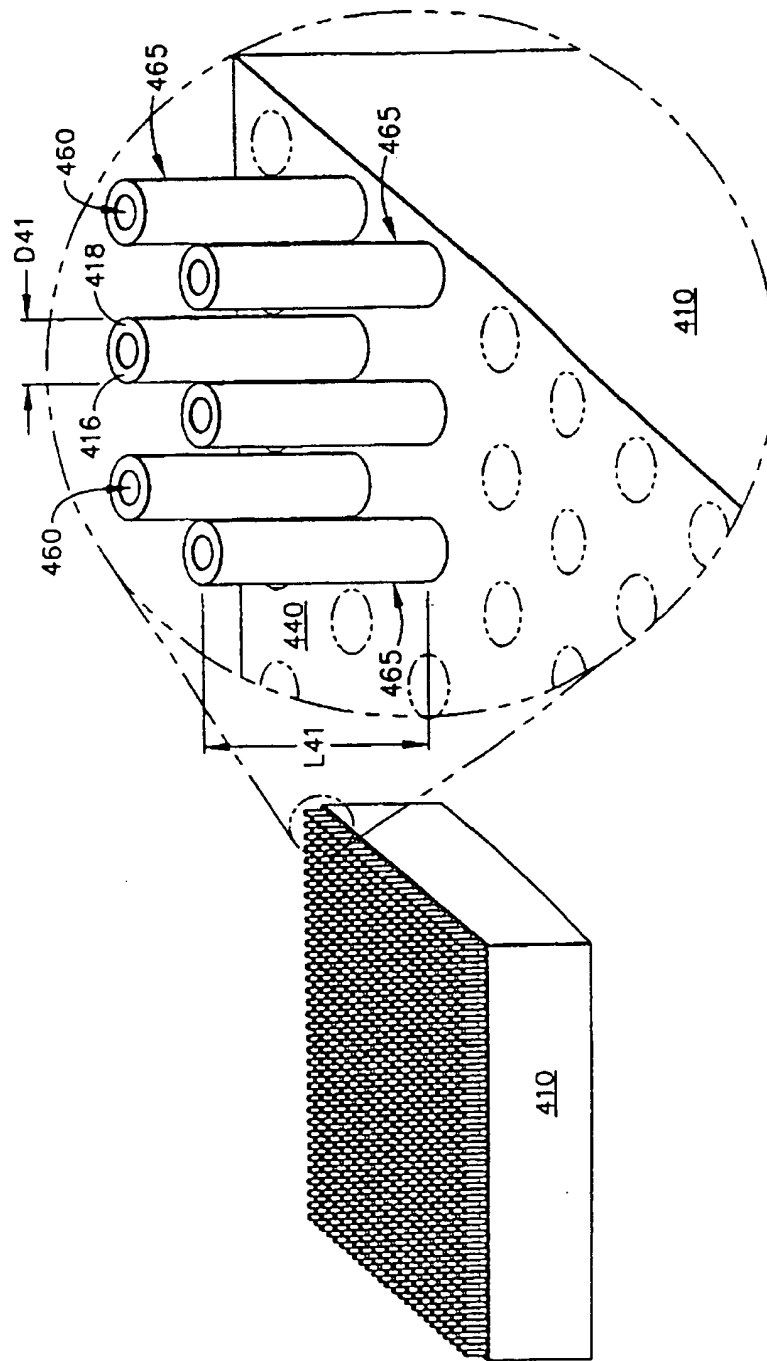
【図20】



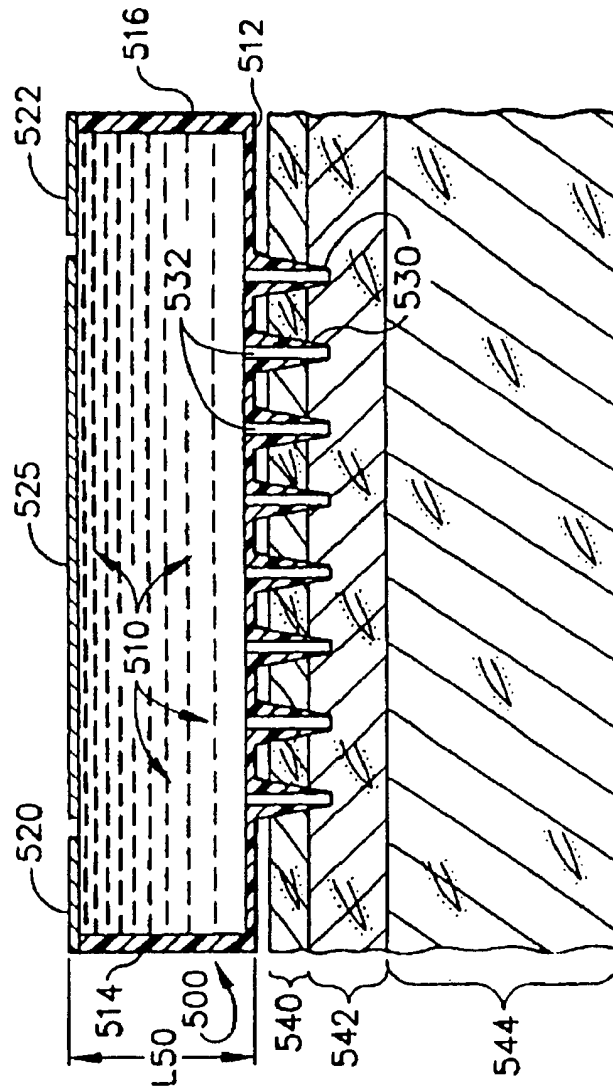
【図21】



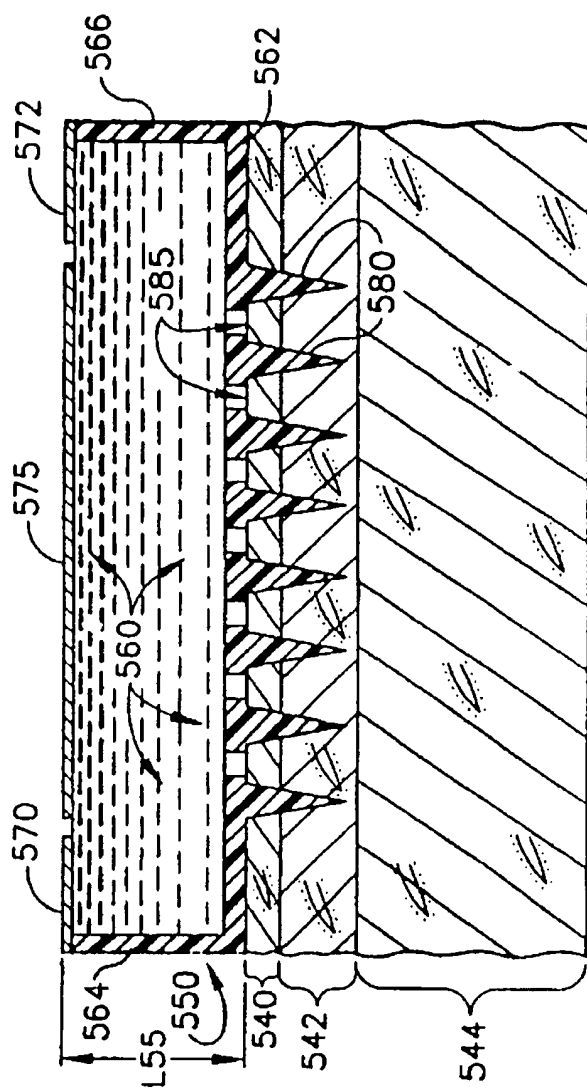
【図22】



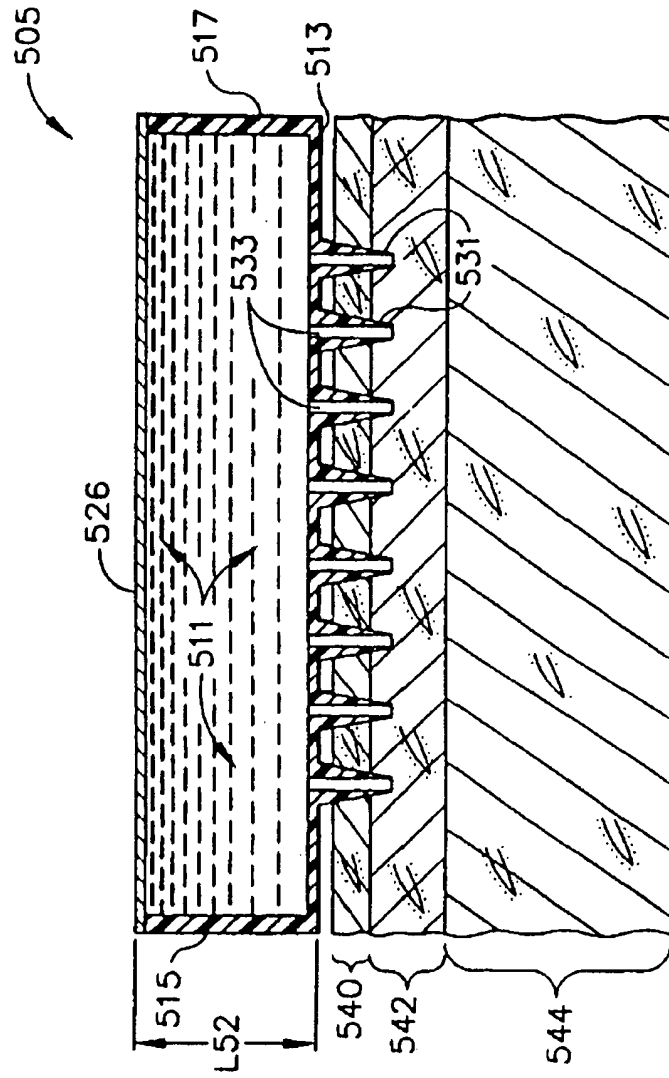
【図23】



【図24】

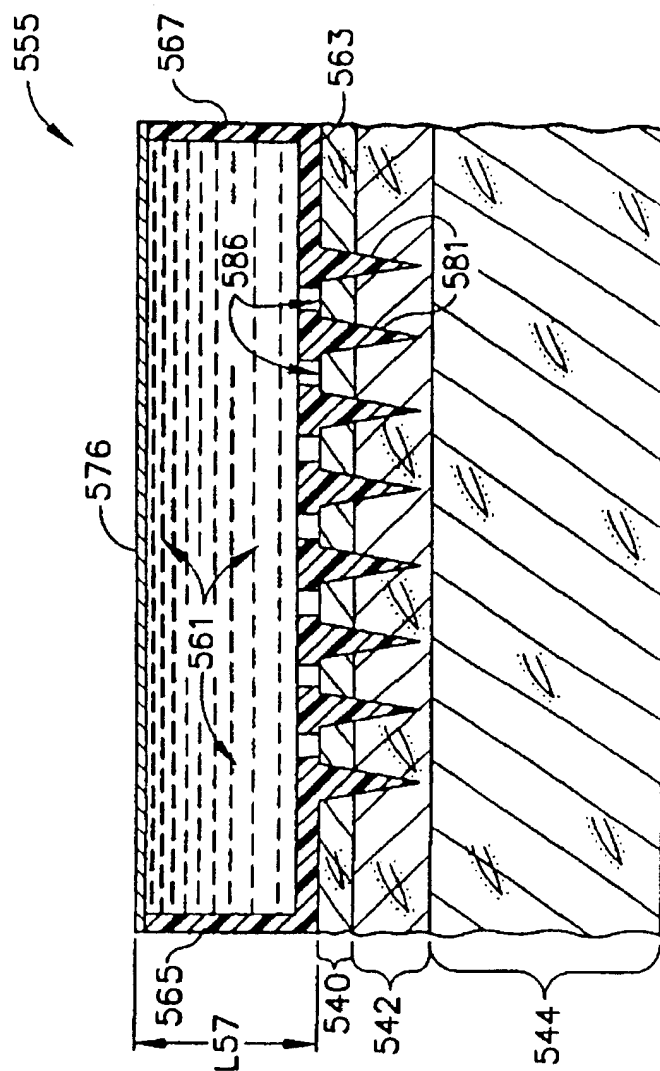


【図25】

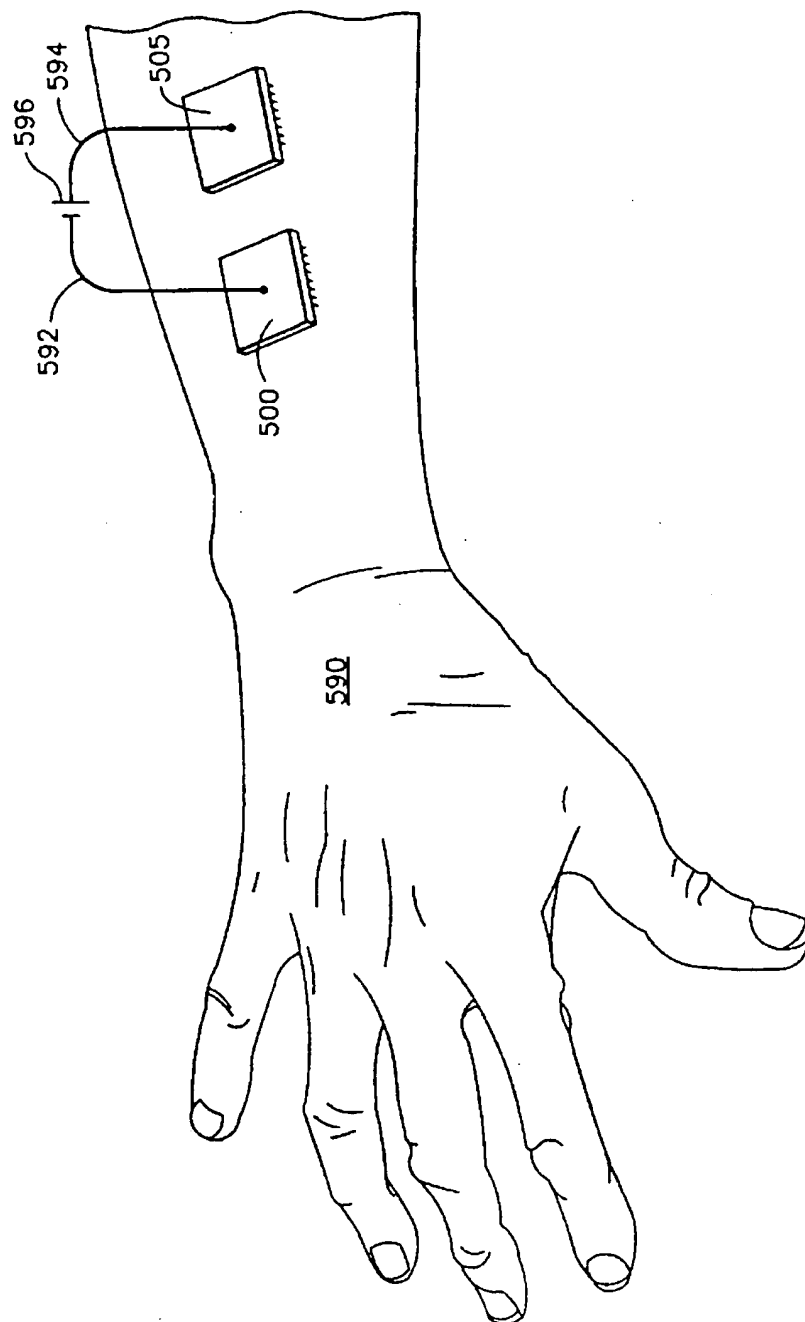




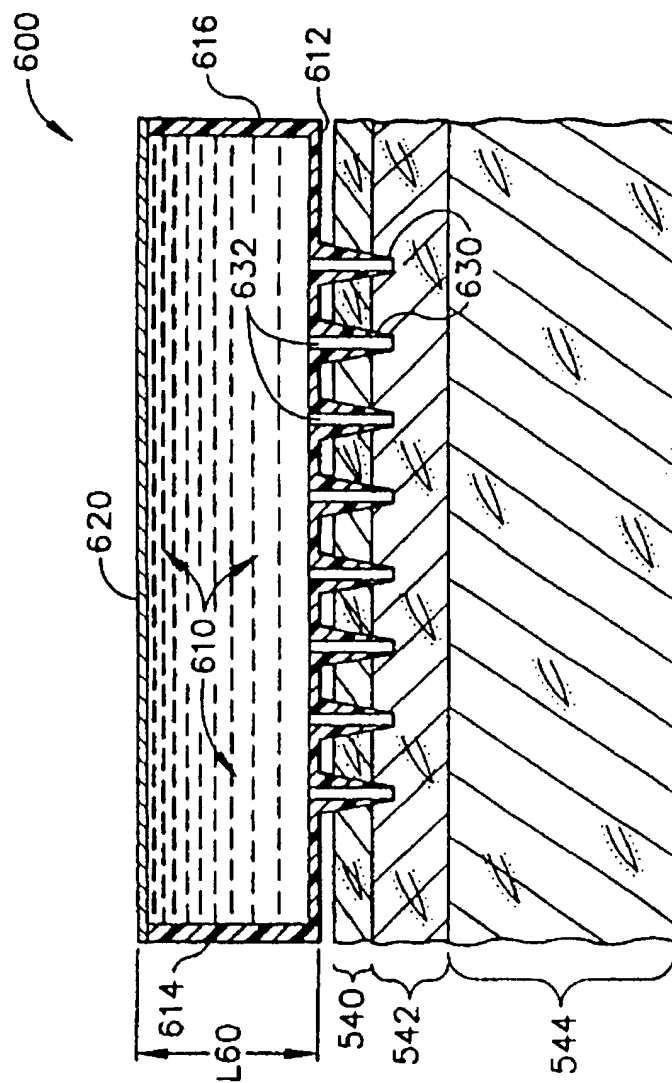
【図26】



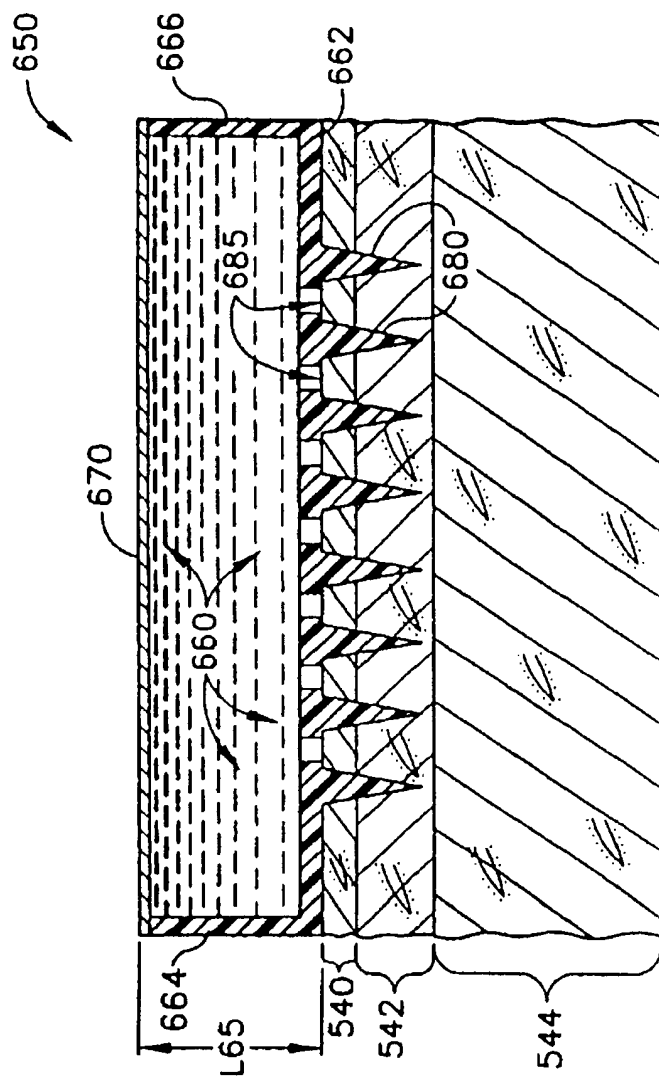
【図27】



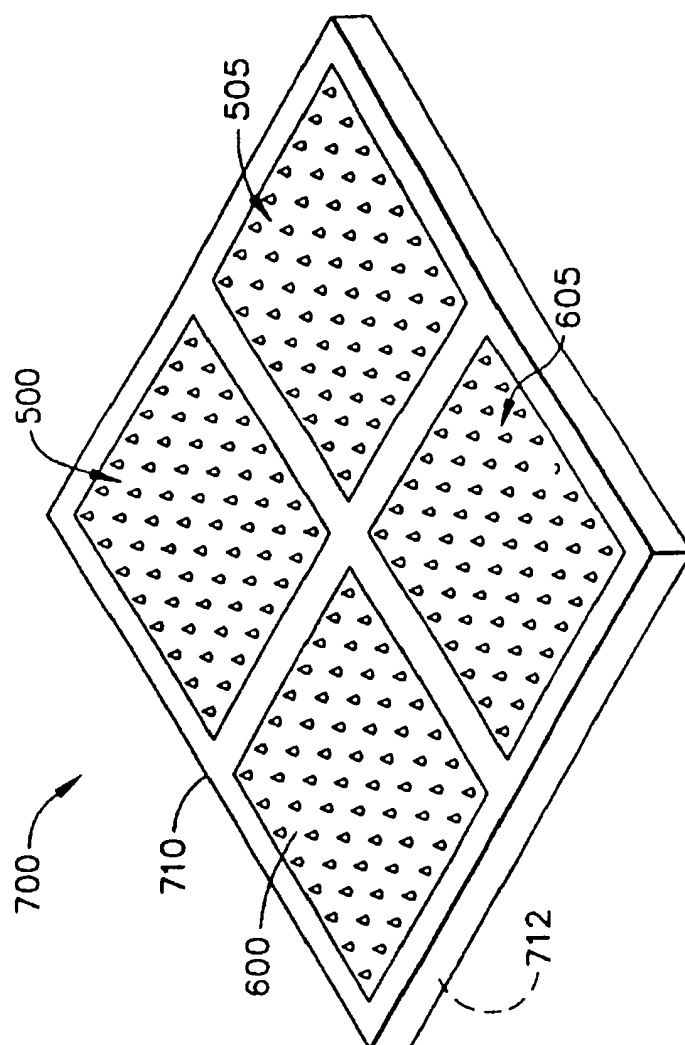
【図28】



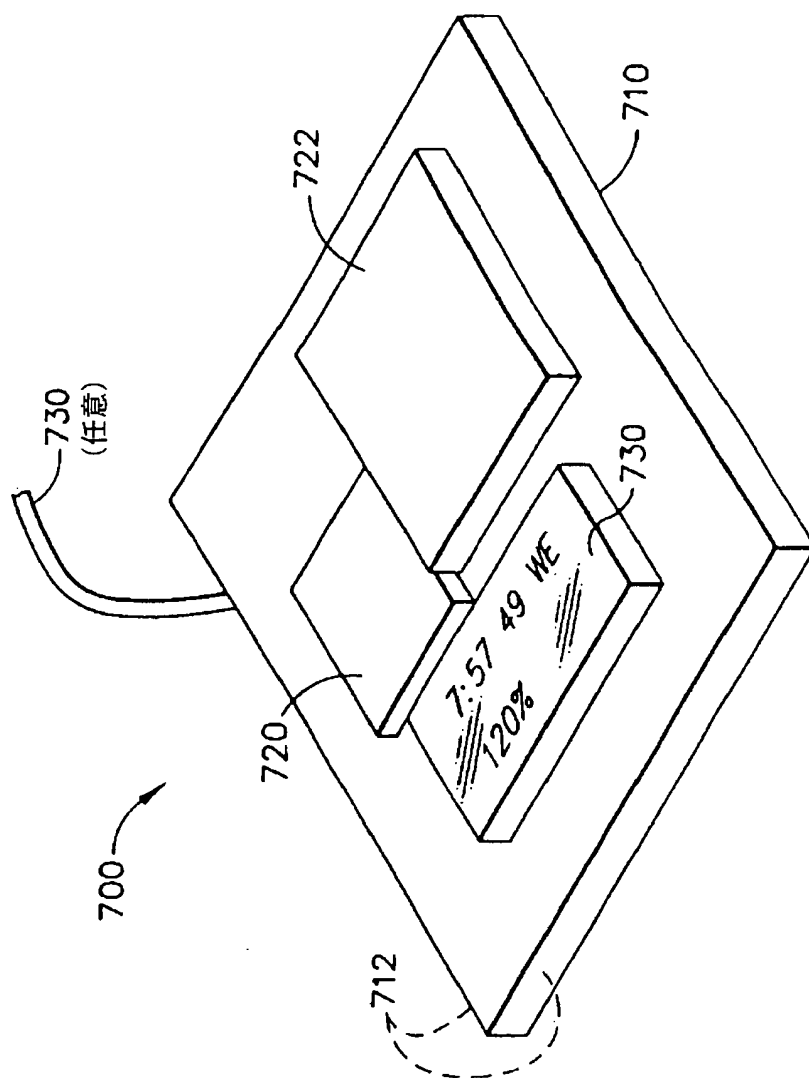
【图 29】



【図30】

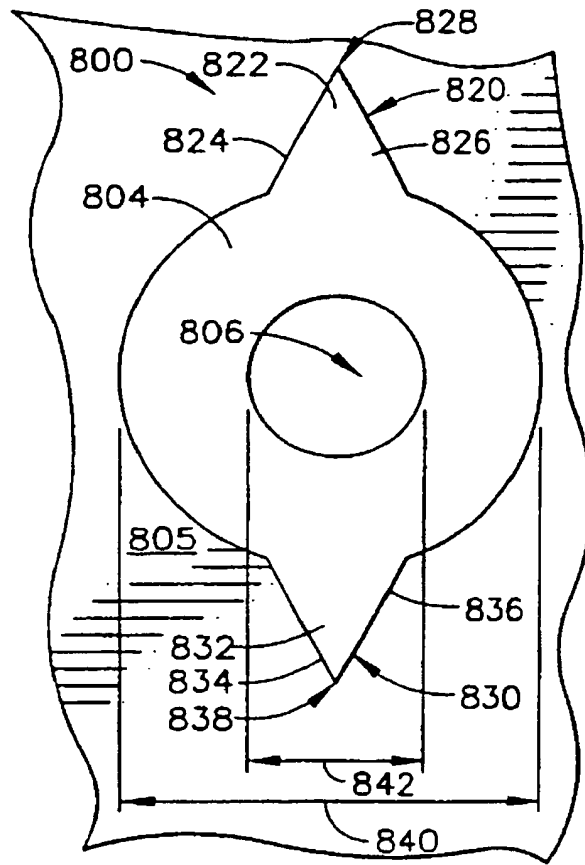


【図31】



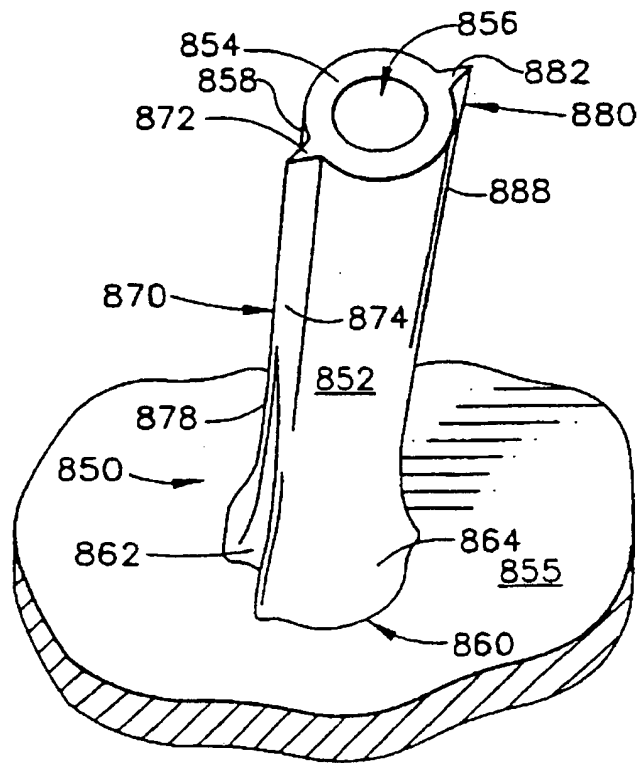


【図33】

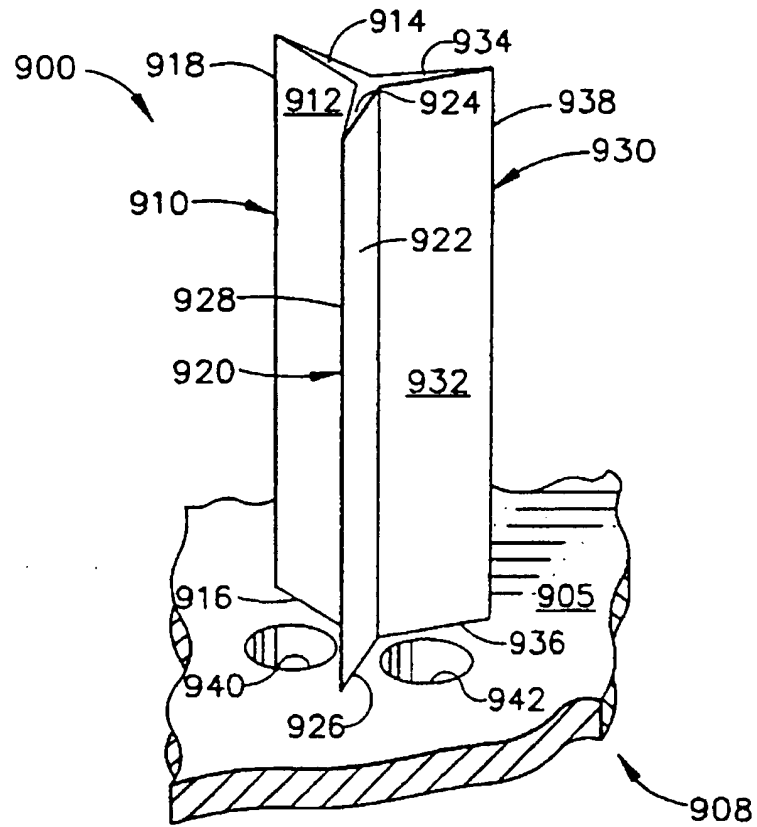




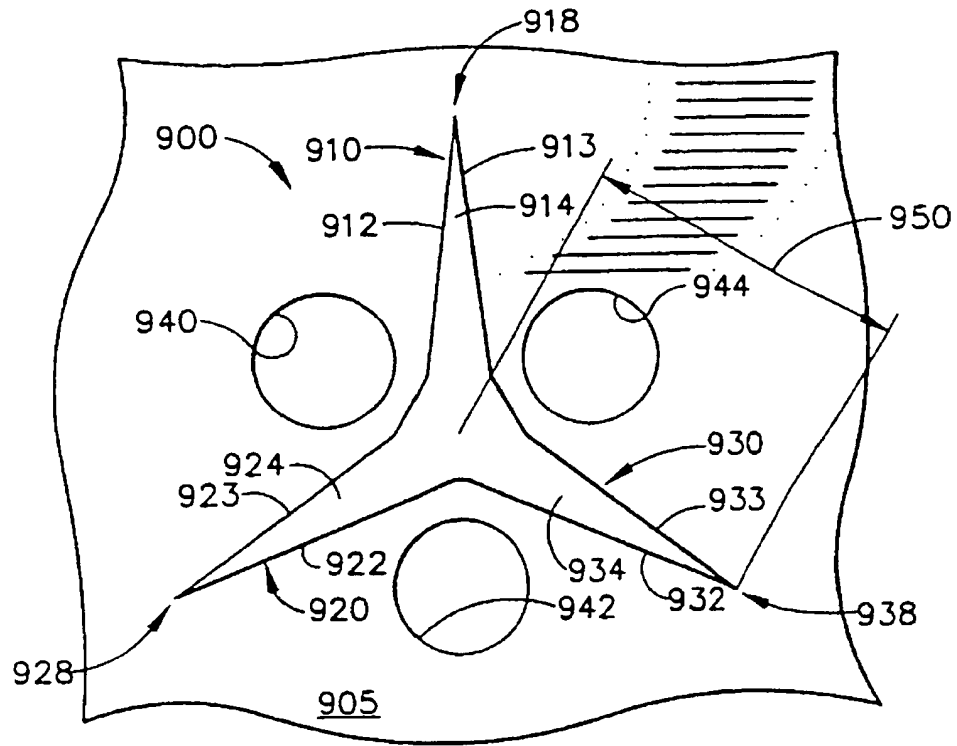
【図34】



【図35】







【図36】




【図37】

環状μ針一隔たり=50μm  
 外径-μm

	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
30	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
60	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
90	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
120	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
150	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
180	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
210		n	n	n	n	n	n	n	n	n
240	Y		n	n	n	n	n	n	n	n
270	Y		n	n	n	n	n	n	n	n
300	Y	Y		n	n	n	n	n	n	n

μ針長-μm

1002-

【図38】

環状 $\mu$ 針一隔たり=100 $\mu$ m  
 外径— $\mu$ m

	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
30	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
60	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
90	◇	n	n	n	n	n	n	n	n	n
120	Y	n	n	n	n	n	n	n	n	n
150	Y	◇	n	n	n	n	n	n	n	n
180	Y	Y	◇	n	n	n	n	n	n	n
210	Y	Y	Y	◇	n	n	n	n	n	n
240	Y	Y	Y	Y	n	n	n	n	n	n
270	Y	Y	Y	Y	◇	◇	n	n	n	n
300	Y	Y	Y	Y	Y	Y	n	n	n	n

$\mu$ 針長— $\mu$ m

1004—

【図39】

環状μ針一隔たり=150μm  
外径—μm

	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
30	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
60	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
90	◇	n	n	n	n	n	n	n	n	n
120	Y	◇	n	n	n	n	n	n	n	n
150	Y	◇	◇	n	n	n	n	n	n	n
180	Y	Y	◇	◇	n	n	n	n	n	n
210	Y	Y	Y	Y	◇	n	n	n	n	n
240	Y	Y	Y	Y	Y	◇	n	n	n	n
270	Y	Y	Y	Y	Y	Y	◇	◇	n	n
300	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	n	n

μ針長—μm

1006—

【図40】

環状μ針一隔たり=200μm  
外径—μm












	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
30	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
60	◇	n	n	n	n	n	n	n	n	n
90	Y	◇	n	n	n	n	n	n	n	n
120	Y	Y	◇	n	n	n	n	n	n	n
150	Y	Y	Y	◇	n	n	n	n	n	n
180	Y	Y	Y	Y	◇	◇	n	n	n	n
210	Y	Y	Y	Y	Y	Y	◇	◇	n	n
240	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	◇	n
270	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	◇
300	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y

μ針長—μm

1008—

【図41】

環状 $\mu$ 針一隔たり=250 $\mu$ m  
 外径- $\mu$ m











	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
30	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
60	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
90			n	n	n	n	n	n	n	n
120	Y	Y		n	n	n	n	n	n	n
150	Y	Y	Y						n	n
180	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y			n
210	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	
240	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
270	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
300	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y

$\mu$ 針長- $\mu$ m

---1010

【図42】

環状 $\mu$ 針一隔たり=300 $\mu$ m  
 外径- $\mu$ m




	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
30	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
60	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
90		n	n	n	n	n	n	n	n	n
120	Y				n	n	n	n	n	n
150	Y	Y	Y	Y				n	n	n
180	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y			
210	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
240	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
270	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
300	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y

$\mu$ 針長- $\mu$ m

---1012

【図43】

刃状 $\mu$ 針一隔たり=50 $\mu$ m  
 外径- $\mu$ m

	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
30	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
60	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
90	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
120	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
150		n	n	n	n	n	n	n	n	n
180	Y	n	n	n	n	n	n	n	n	n
210	Y	n	n	n	n	n	n	n	n	n
240	Y		n	n	n	n	n	n	n	n
270	Y	Y	n	n	n	n	n	n	n	n
300	Y	Y		n	n	n	n	n	n	n

$\mu$ 針長- $\mu$ m

1022--



【図44】

刃状 $\mu$ 針一隔たり=100 $\mu$ m  
 外径- $\mu$ m











	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
30	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
60	◇	n	n	n	n	n	n	n	n	n
90	Y	◇	n	n	n	n	n	n	n	n
120	Y	Y	◇	n	n	n	n	n	n	n
150	Y	Y	Y	n	n	n	n	n	n	n
180	Y	Y	Y	n	n	n	n	n	n	n
210	Y	Y	Y	◇	n	n	n	n	n	n
240	Y	Y	Y	Y	◇	n	n	n	n	n
270	Y	Y	Y	Y	Y	◇	n	n	n	n
300	Y	Y	Y	Y	Y	Y	n	n	n	n

$\mu$ 針長- $\mu$ m

1024-

【図45】

刃状 $\mu$ 針一隔たり= $150\mu\text{m}$   
 外径= $\mu\text{m}$











	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
30	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
60			n	n	n	n	n	n	n	n
90	Y	Y		n	n	n	n	n	n	n
120	Y	Y	Y		n	n	n	n	n	n
150	Y	Y	Y	Y		n	n	n	n	n
180	Y	Y	Y	Y	Y		n	n	n	n
210	Y	Y	Y	Y	Y	Y		n	n	n
240	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y		n	n
270	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y		n
300	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	

$\mu$ 針長= $150\mu\text{m}$

1026

【図46】

刃状 $\mu$ 針一隔たり= $200\mu\text{m}$   
 外径= $\mu\text{m}$

	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
30	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
60	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
90			n	n	n	n	n	n	n	n
120	Y	Y		n	n	n	n	n	n	n
150	Y	Y	Y				n	n	n	n
180	Y	Y	Y	Y	Y	Y		n	n	n
210	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y			n
240	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	
270	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
300	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y

$\mu$ 針長= $200\mu\text{m}$

1028

【図47】

刃状 $\mu$ 針一隔たり=250 $\mu$ m  
 外径- $\mu$ m

	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
30	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
60	◇	n	n	n	n	n	n	n	n	n
90	Y	◇	◇	n	n	n	n	n	n	n
120	Y	Y	Y	◇	◇	◇	n	n	n	n
150	Y	Y	Y	Y	Y	Y	◇	◇	◇	◇
180	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
210	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
240	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
270	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
300	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y

1030  
 $\mu$ 針長- $\mu$ m

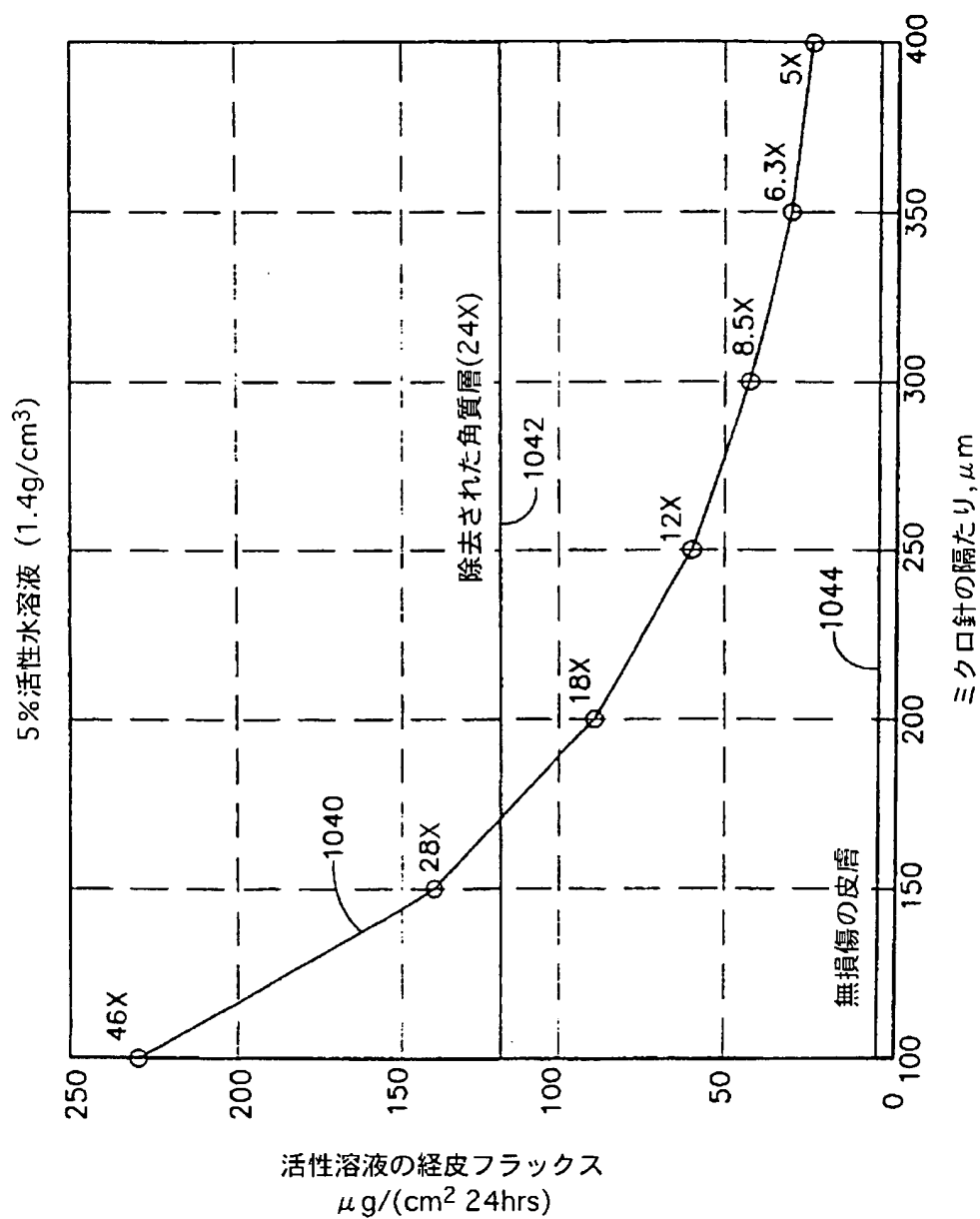
【図48】

刃状 $\mu$ 針一隔たり=300 $\mu$ m  
 外径- $\mu$ m

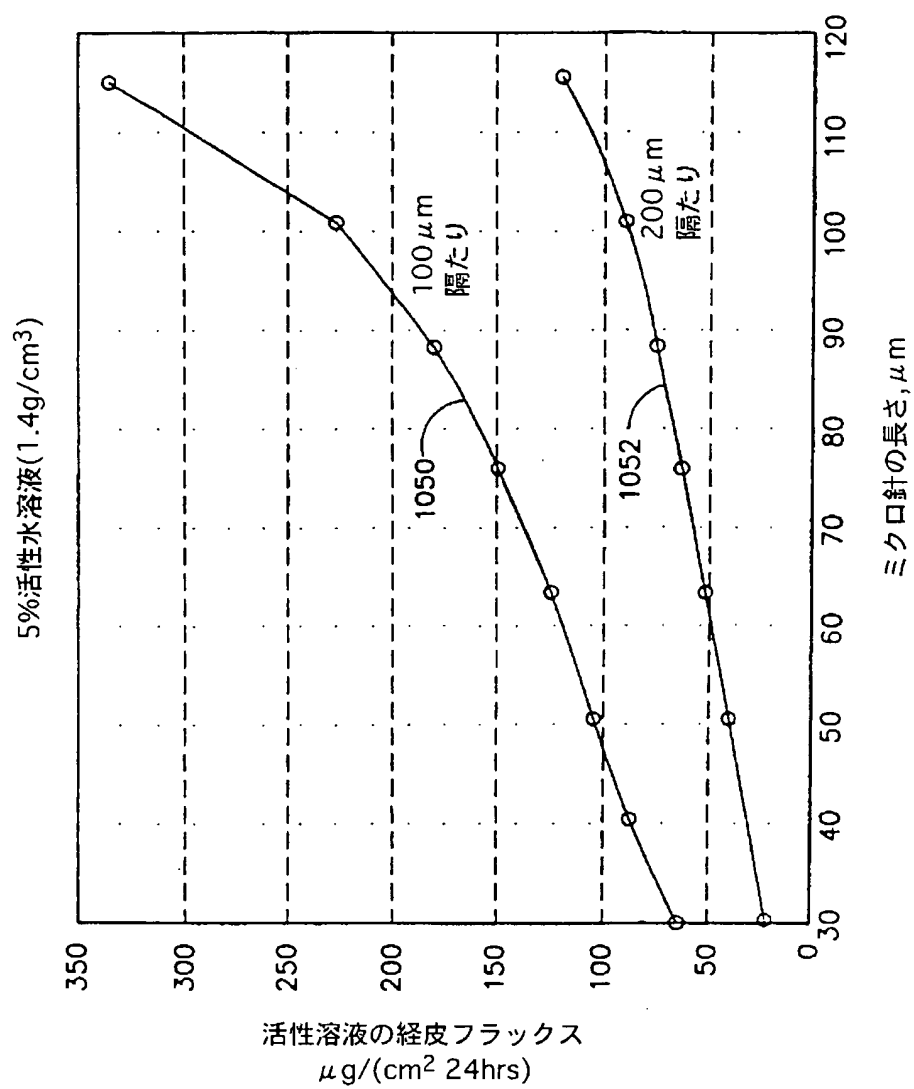
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
30	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
60	◇	n	n	n	n	n	n	n	n	n
90	Y	◇	◇	◇	n	n	n	n	n	n
120	Y	Y	Y	Y	◇	◇	◇	n	n	n
150	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	◇	n	n
180	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	◇	◇
210	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
240	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
270	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
300	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y

1032  
 $\mu$ 針長- $\mu$ m

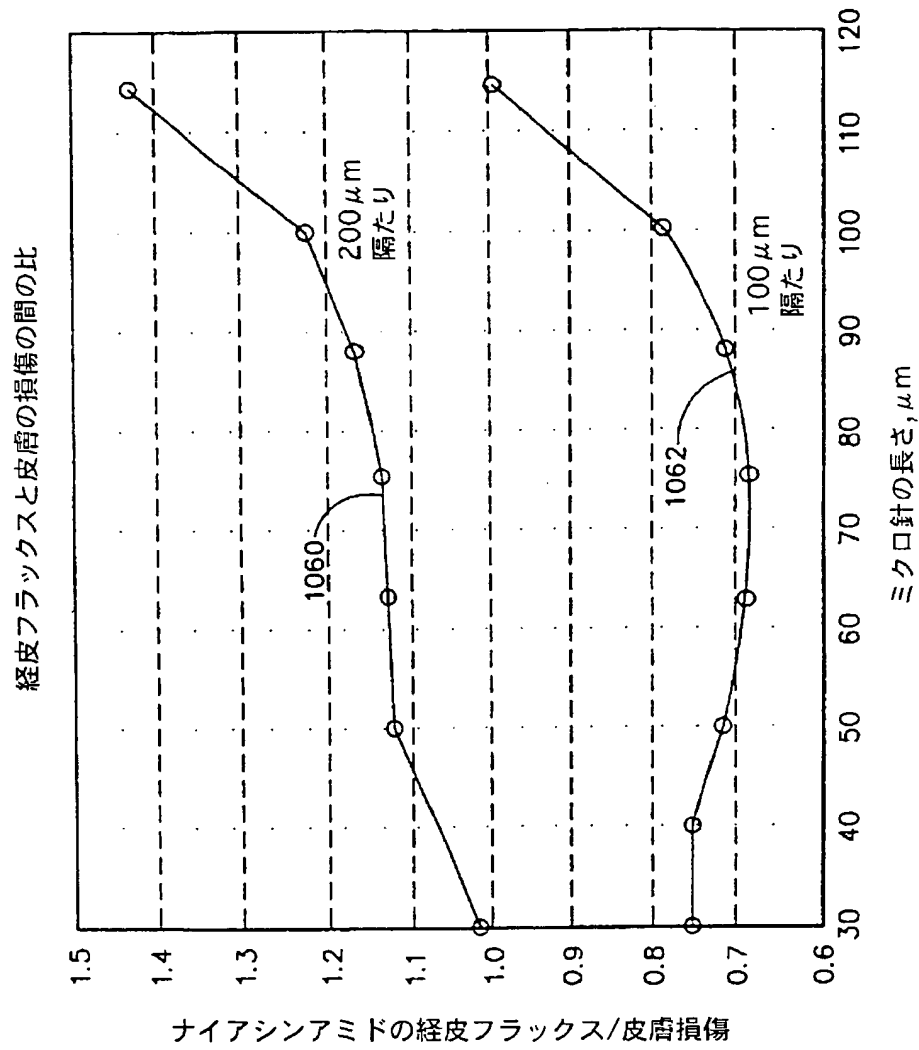
【図49】



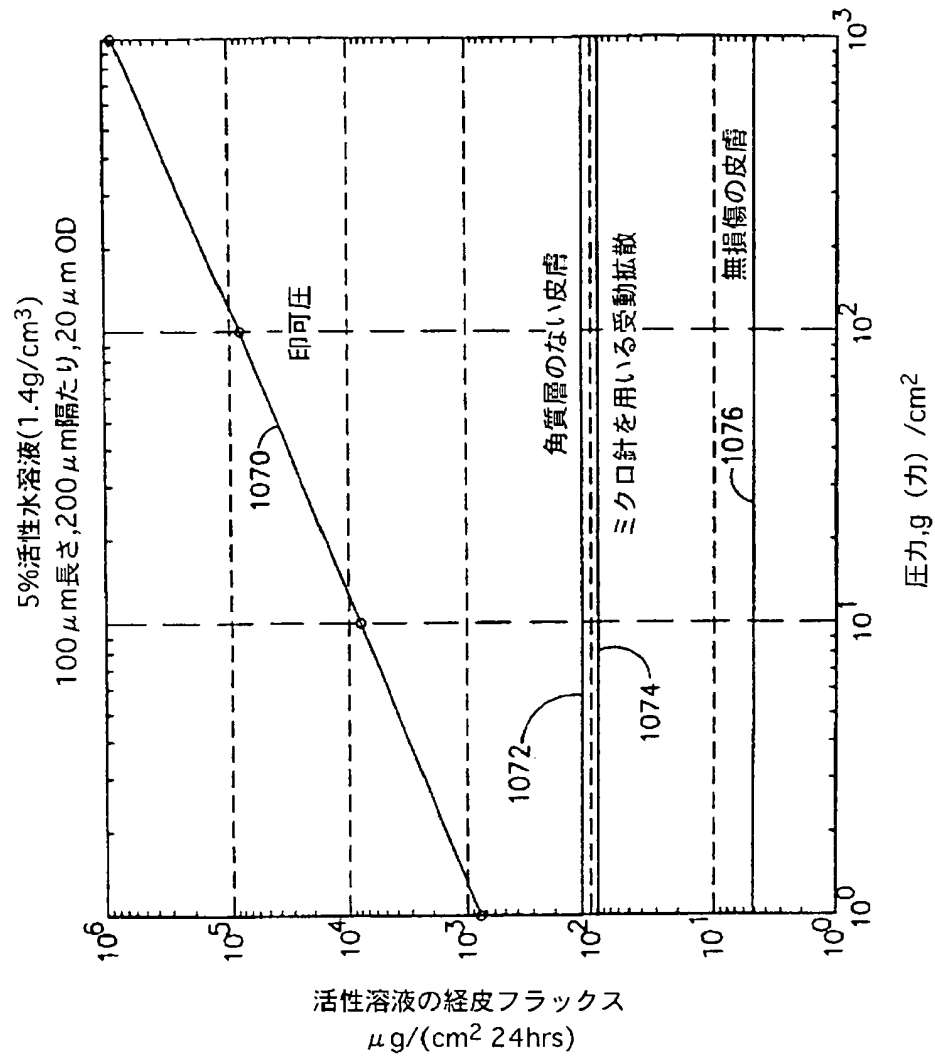
【図50】



【図51】

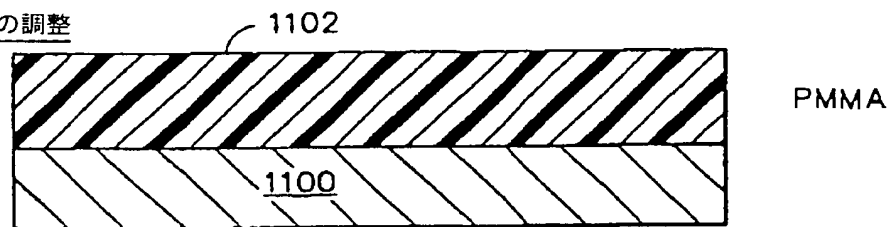


【図52】

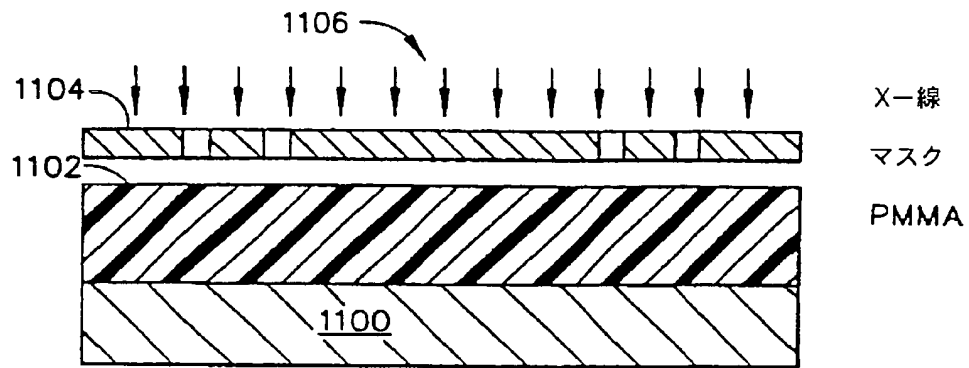


【図53A】

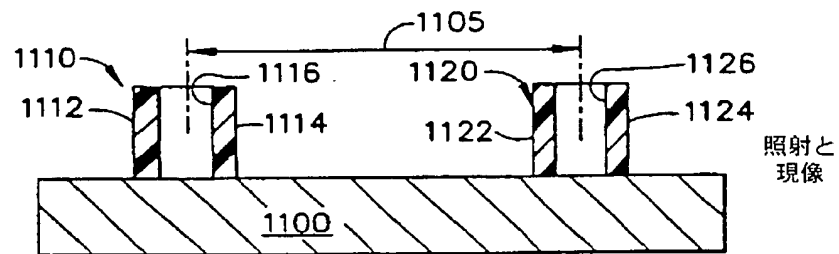
型の調整



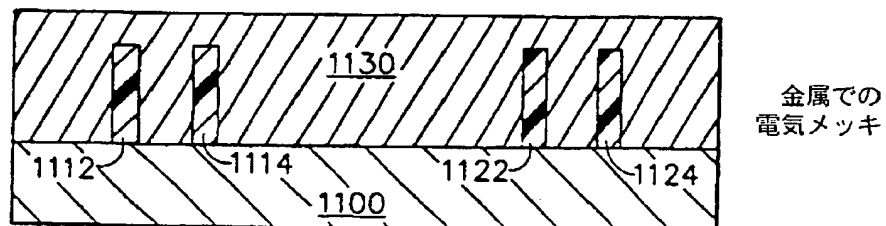
【図53B】



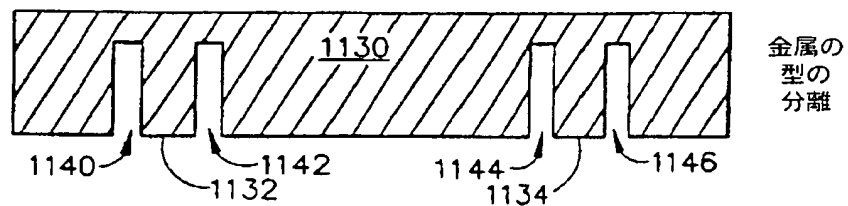
【図53C】



【図53D】

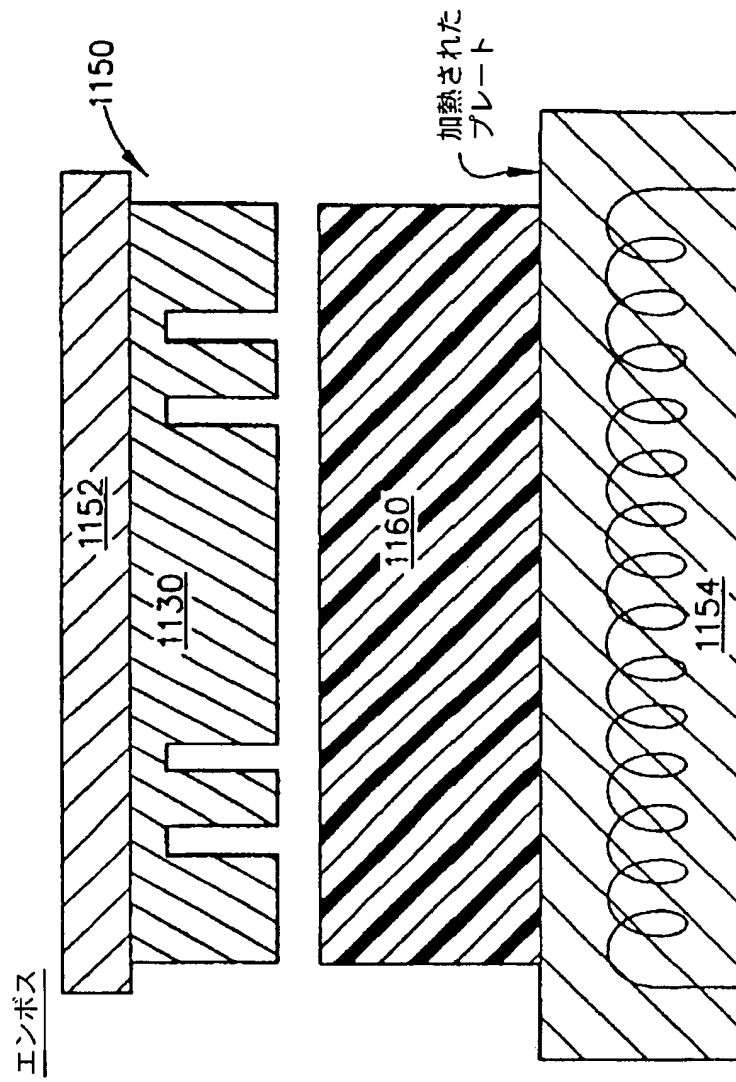


【図53E】

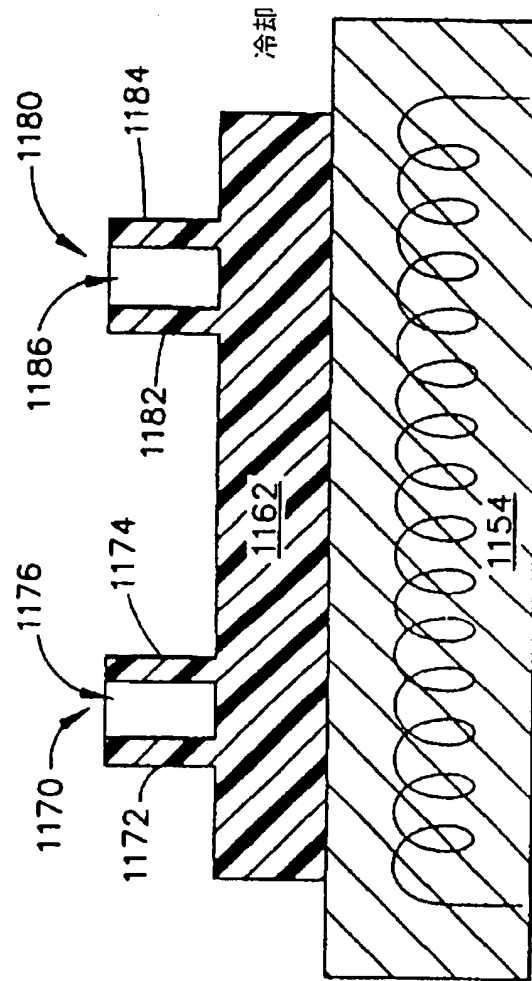




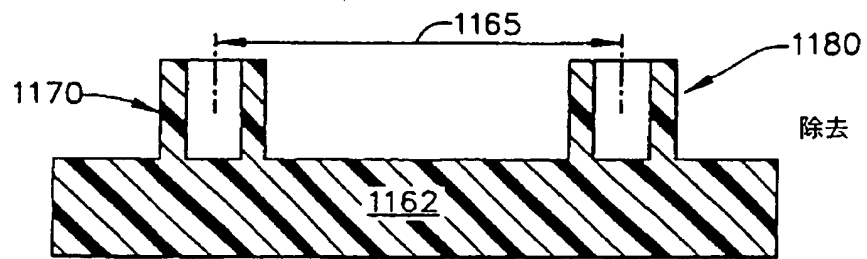
【図54A】



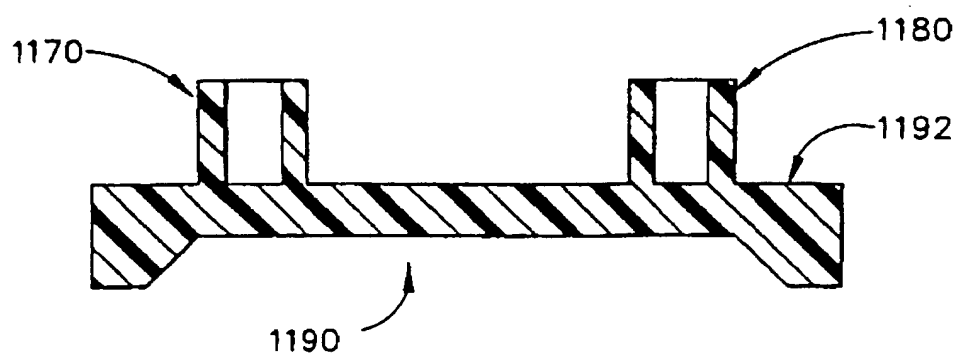
【図54B】



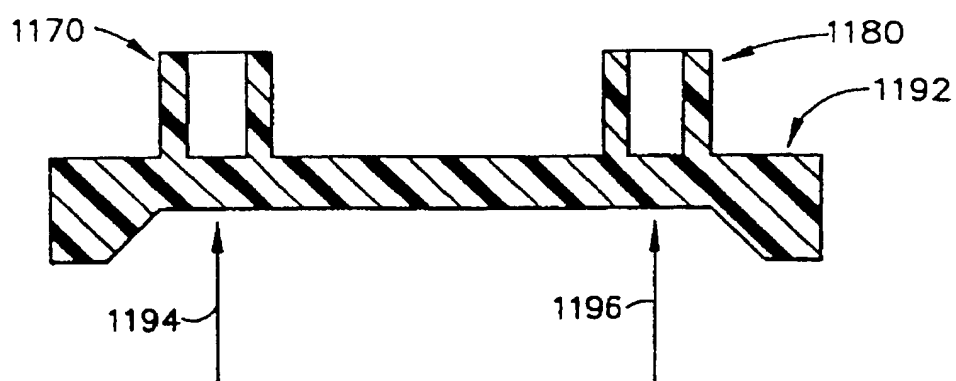
【図54C】



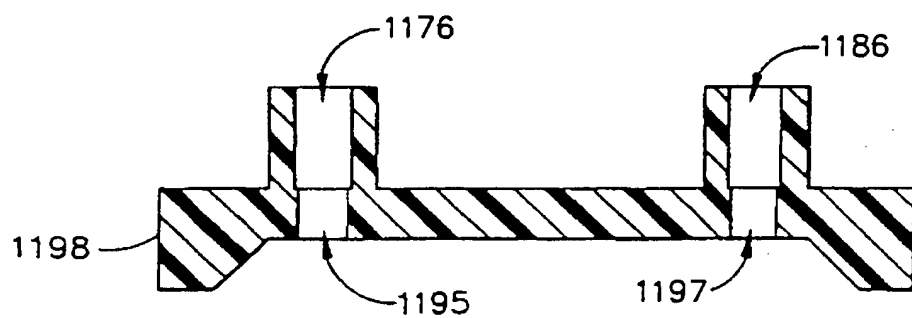
【図54D】



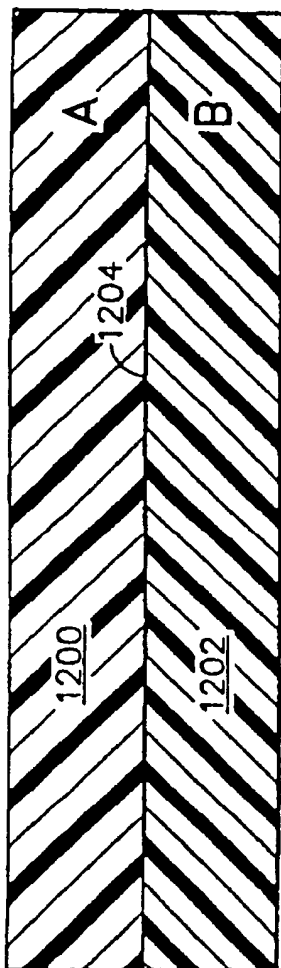
【図54E】



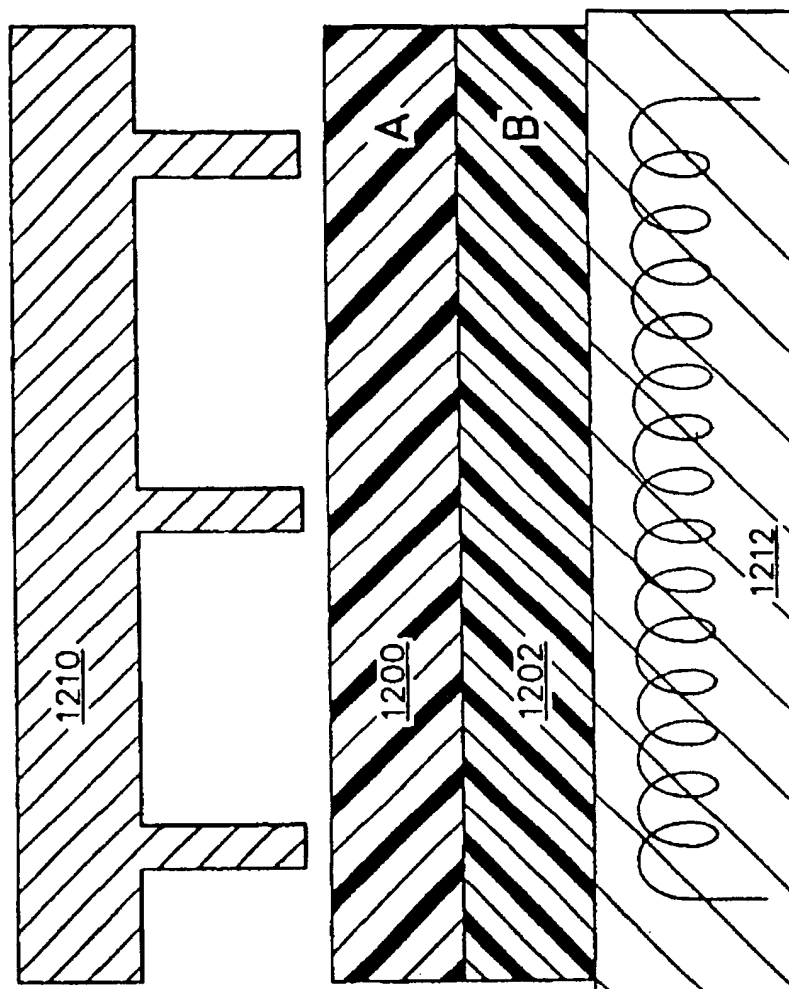
【図54F】



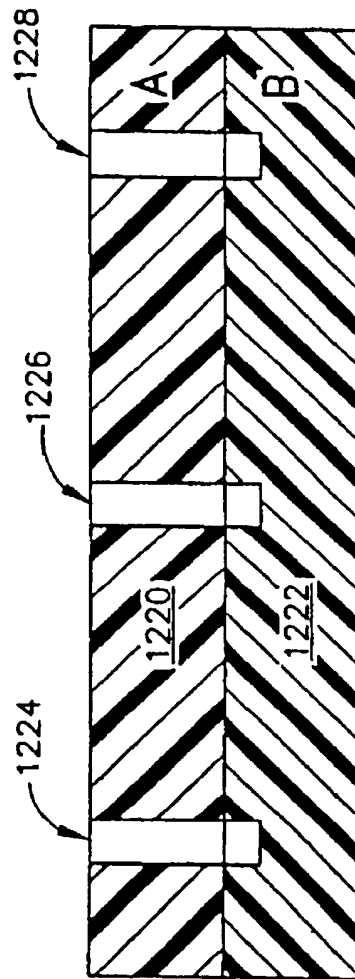
【図 55A】



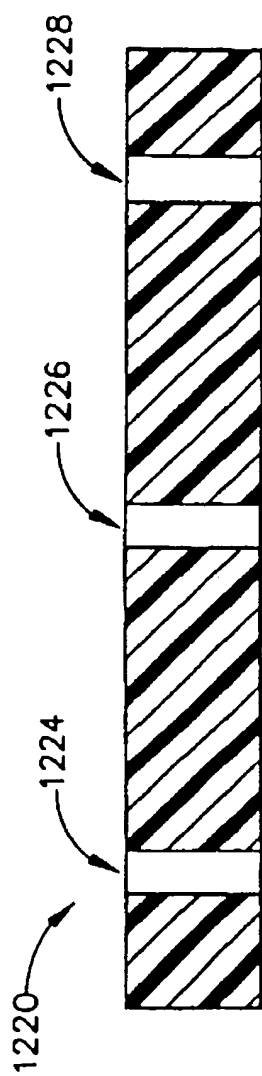
【図55B】



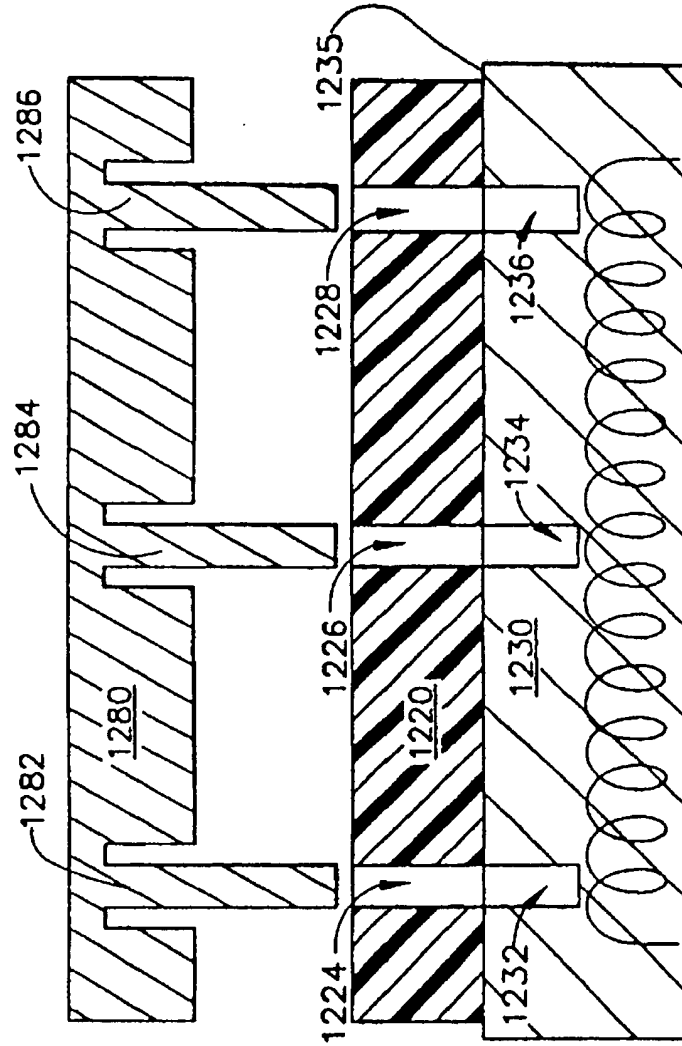
【図55C】



【図55D】

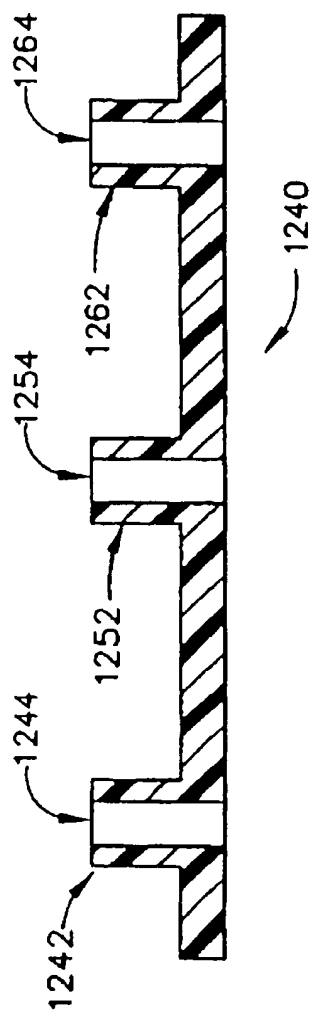


【図 5 5 E】

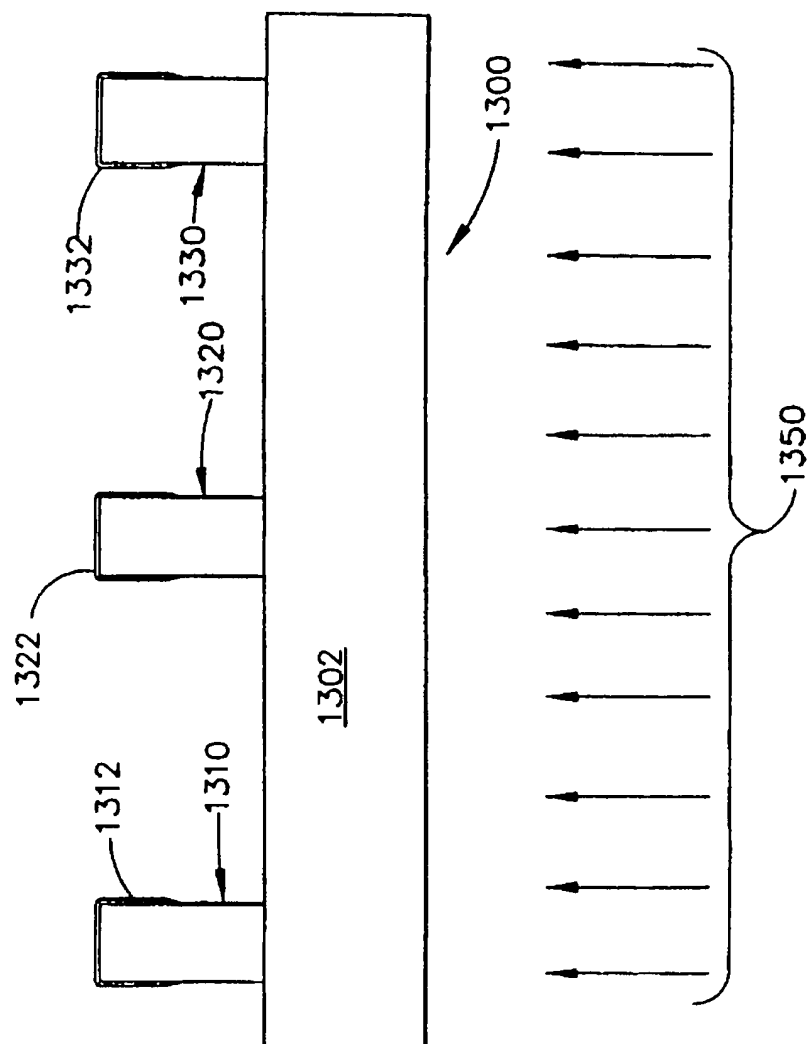




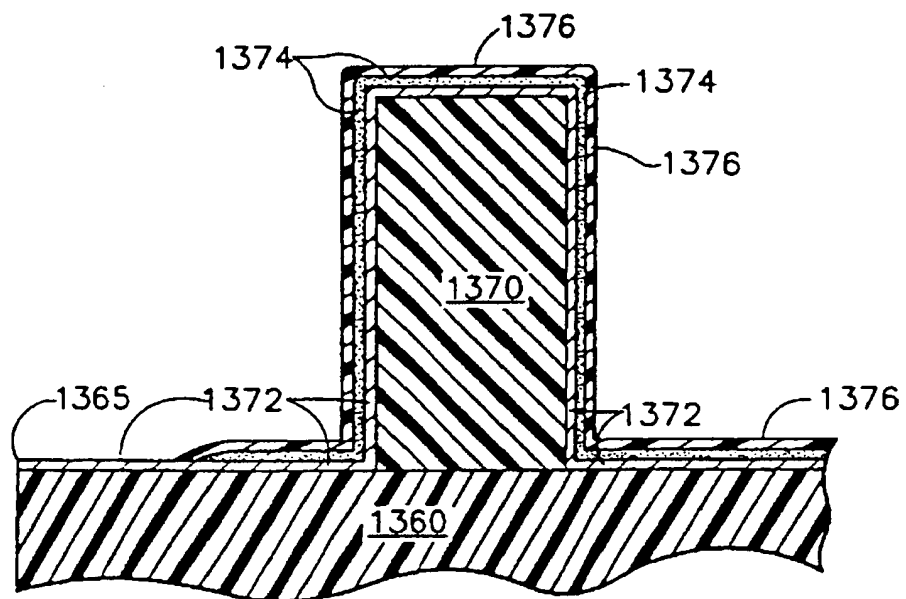
【図55F】



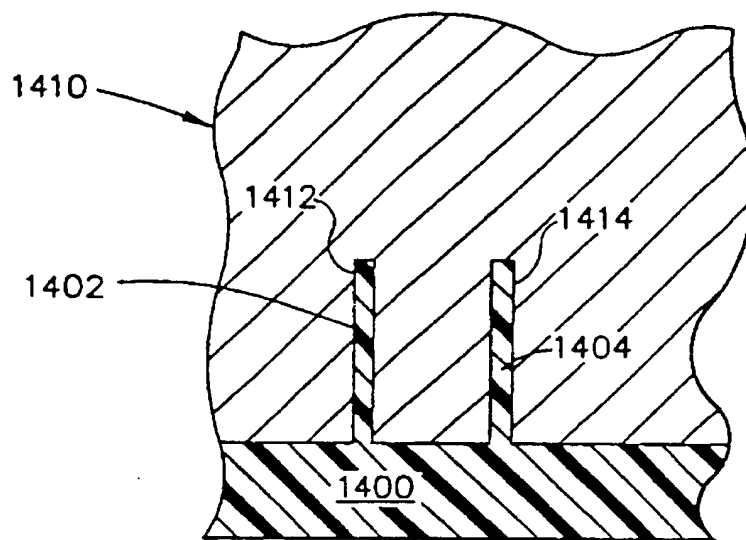
【図56A】



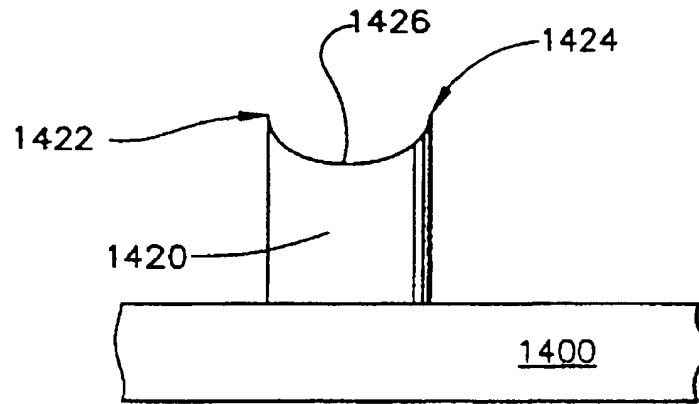
【図56B】



【図57A】



【図57B】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 00/15614
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61M37/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61M		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, INSPEC, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 03718 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;EICHER JOACHIM (DE); ZIERENBERG BERND (DE) 6 February 1997 (1997-02-06)	4-7
A	the whole document	8
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1997, no. 06, 30 June 1997 (1997-06-30) & JP 09 051878 A (NEC CORP), 25 February 1997 (1997-02-25)	6
A	abstract	1,7
X	US 4 837 049 A (SCHULMAN JOSEPH H ET AL) 6 June 1989 (1989-06-06)	8,10
A	abstract column 7, line 14-61; figures 3,6	1,4,6,9
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"B" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search  31 August 2000		Date of mailing of the international search report  06/09/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 6818 Patentstr. 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Nielsen, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

page 1 of 2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.  
PCT/US 00/15614

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HENRY S ET AL: "MICROMACHINED NEEDLES FOR THE TRANSDERMAL DELIVERY OF DRUGS" IEEE WORKSHOP ON MICRO ELECTRO MECHANICAL SYSTEMS, US, NEW YORK, NY: IEEE, 25 January 1998 (1998-01-25), pages 494-498, XP000829211 ISBN: 0-7803-4413-8 cited in the application	8,10
A	the whole document ---	1,6
A	US 3 964 482 A (GERSTEL MARTIN S ET AL) 22 June 1976 (1976-06-22) cited in the application abstract column 4, line 21 -column 13, line 16; figures 1-7 ---	1-10
A	US 5 250 023 A (LEE HAI BANG ET AL) 5 October 1993 (1993-10-05) cited in the application abstract column 1, line 29 -column 3, line 15 -----	6,8

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

page 2 of 2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 00/15614

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9703718 A	06-02-1997	DE 19525607 A	16-01-1997
		AU 6656796 A	18-02-1997
		BG 102200 A	31-08-1998
		BR 9609796 A	16-03-1999
		CA 2226718 A	06-02-1997
		CN 1190904 A	19-08-1998
		CZ 9800118 A	17-06-1998
		EP 0840634 A	13-05-1998
		HU 9802773 A	28-06-1999
		JP 11509123 T	17-08-1999
		NO 980147 A	13-03-1998
		PL 324530 A	08-06-1998
		SK 4998 A	09-09-1998
JP 09051878 A	25-02-1997	JP 2713255 B	16-02-1998
US 4837049 A	06-06-1989	EP 0272308 A	29-06-1988
		WO 8707825 A	30-12-1987
		US 4969468 A	13-11-1990
US 3964482 A	22-06-1976	NONE	
US 5250023 A	05-10-1993	KR 9202264 B	20-03-1992
		KR 9300062 B	08-01-1993
		EP 0429842 A	05-06-1991
		EP 0509122 A	21-10-1992
		JP 1892430 C	26-12-1994
		JP 3151982 A	28-06-1991
		JP 6014980 B	02-03-1994
		CA 2041250 A,C	23-11-1991

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ドラガン ダニーロ ネブリジック  
アメリカ合衆国 45011 オハイオ州 イン  
ディアン スプリングス ミル クレス  
ト ドライブ 4115

(72)発明者 グローバー デービッド オーエンス  
アメリカ合衆国 45014 オハイオ州 フ  
ェアフィールド オーク バレー 1612

(72)発明者 フェイズ エフ. シャーマン  
アメリカ合衆国 45069 オハイオ州 ウ  
ェスト チェスター ブリーズウッド コ  
ート ナンバー207 8517

(72)発明者 バディム ウラジーミロビッチ ユージャ  
コフ  
アメリカ合衆国 45231 オハイオ州 シ  
ンシナティ フォー ワールズ ドライブ  
8336 アpartment ナンバー8

(72)発明者 フランシスコ アリアス  
アメリカ合衆国 45240 オハイオ州 シ  
ンシナティ ナンバー1506 ウェスト ケ  
ンパー ロード 1440

Fターム(参考) 4C053 HH03  
4C167 AA71 BB01 BB21 BB42 CC05  
DD10



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**